Coordonator Conf. Dr. Laurenţiu Şorodoc

Compendiu de toxicologie practică pentru studenţi

Autori:
Laurenţiu Şorodoc
Cătălina Lionte
Ovidiu Petriş
Petru Scripcariu
Cristina Bologa
Victoriţa Şorodoc
Gabriela Puha
Eugen Gazzi

Iaşi, Editura PIM, 2009

Editura PIM
Şoseaua „Ştefan cel Mare" nr. 11, Iaşi
Tel: 0730/086.676
Fax: 0332.440.730
E-mail: editurapim@pimcopy.ro
http://www.pimcopy.ro
EDITURĂ ACREDITATĂ CNCSIS
66/01.05.2006

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Compendiu de toxicologie practică pentru studenţi / Laurenţiu Şorodoc, Cătălina Lionte, Ovidiu Petriş, ... - Iaşi : PIM, 2009
Bibliogr.
ISBN 978-606-520-639-7

I. Şorodoc, Laurenţiu
II. Lionte, Cătălina
III. Petriş, Ovidiu Rusalim

615.9

Coperta volumului realizată de Dr. Silviu Stârcea

Cuprins

PRINCIPII DE BAZA IN MANAGEMENTUL INTOXICATIILOR ACUTE EXOGENE....5

INTOXICATIA CU BENZODIAZEPINE SI DERIVATI....43

INTOXICAŢIA CU BARBITURICE....49

INTOXICAŢIA CU NEUROLEPTICE....55

INTOXICAŢIA CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE....66

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIN – IZONIAZIDĂ....75

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SALICILAŢI....80

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU TEOFILINĂ....92

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BETA-BLOCANTE....99

INTOXICAŢIA CU BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU....105

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU GLICOZIZI DIGITALICI....112

INTOXICAŢIA CU ALCOOL METILIC....121

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ALCOOL ETILIC....130

INTOXICAŢIA CU ETILENGLICOL....135

INTOXICATIA ACUTĂ PRIN INGESTIE DE COROZIVE....142

INTOXICAŢIA CU SUBSTANŢE ORGANOFOSFORICE....153

INTOXICAŢIA CU INSECTICIDE ORGANOCLORURATE....161

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU CIUPERCI NECOMESTIBILE....166

INTOXICAŢIA CU OXID DE CARBON....175

PRINCIPII DE BAZĂ ÎN MANAGEMENTUL INTOXICAȚIILOR ACUTE EXOGENE

Introducere

Începuturile toxicologiei datează de la Maimonides care în 1198 descria în tratatul său clasificarea, diagnosticul si terapia antidot din intoxicații, fiind confirmată ca specialitate științifică distinctă în secolul IX .

Preocupările de rezolvare a situațiilor de intoxicații acute sunt atestate încă de pe vremea Greciei antice și Imperiului Roman, integrate firesc în efortul terapeutic medical general al acelor vremuri. În prezent toxicologia clinică reprezintă o subspecialitate de sinteză care aparține în mod firesc medicinii interne dar care integrează abordări de urgență, terapie intensivă, psiho-sociale, medico-legale, etc.

Intoxicația se definește ca prezența semnelor și simptomelor asociate unei expuneri cu o substanță care, odată intrată în organism, produce un efect dăunător asupra stucturilor și funcțiilor unui organism normal.

Patologia toxică înregistrează o dinamică accentuată în relație cu schimbările din portofoliul farmacopeei și în general cu modificările stilului de viață. Ultimele raportări ale American Association of Poison Control Centers indică peste 2 milioane de cazuri de intoxicații acute anual în SUA.

Având în vedere magnitudinea problemei este necesară o abordare corectă a pacienților cu intoxicație acută care să includă următoarele etape:

- Măsuri de stabilizare
- Anamneza și examenul fizic cu încadrarea pe toxidroame specifice
- Măsuri de decontaminare
- Teste de laborator, electrocardiogramă, studii radiologice
- Administrarea antidotului specific
- Creșterea eliminării toxicului

Măsuri de stabilizare

Prima prioritate în managementul pacienților cu intoxicație acută o reprezintă **ABC–ul** (airway, breathing, circulation) cu stabilirea permeabilității căilor aeriene urmată de asistența respirației și suportul circulației. Măsurile vizează corectarea hipoxiei, a acidozei respiratorii (care poate exacerba toxicitatea unor droguri – ex. antidepresive ciclice, salicilați) și prevenirea aspirației. Ulterior se asigură o **linie de acces intravenos, monitorizare cardiacă și puls oximetrie**.

Măsurile de resuscitare cardiopulmonară (CPR) sunt efectuate obișnuit timp de 30 de minute fiind demonstrat experimental că fluxul

sanguin cerebral scade dramatic în resuscitările prelungite. La pacienţii intoxicaţi au fost raportate cazuri de supravieţuire cu status neurologic bun şi după resuscitări extinse pe o perioadă de 3-5 ore, cauza fiind vasodilataţia marcată asociată multor tipuri de intoxicaţii care previne vasoconstricţia severă din timpul resuscitării astfel încât este indicată resuscitarea prelungită.

Pacienţii cu depresie respiratorie pot beneficia de tratamentul cu **Naloxon**. **Flumazenilul** nu se administează de rutină existând riscul expunerii pacienţilor utilizatori cronici de benzodiazepine la sindromul de sevraj şi apariţia convulsiilor. **Tiamina (p.i.v. cu glucoză)** trebuie administrată de rutină la pacienţii cu status mental alterat, alcoolici şi cu deficienţe nutriţionale.

Măsurile din cadrul **ACLS (standard advanced cardiac life support)** nu sunt întotdeauna adecvate pacienţilor cu intoxicaţii acute. Astfel utilizarea procainamidei este contraindicată în disritmiile ventriculare din intoxicaţia cu antidepresive ciclice sau alţi blocanţi ai canalelor de sodiu.

STATUSUL HIPERADRENERGIC (tahicardie, hipertensiune):

Cardioversia sincronizată utilizată pentru tahicardia supraventriculară cu degradare hemodinamică trebuie evitată la pacienţii cu intoxicaţii severe fiind preferat controlul frecvenţei cu agenţi farmaceutici (ex. fizostigmină în intoxicaţiile anticolinergice pure).

Benzodiazepinele sunt sigure şi utile în hipertensiunea şi tahicardia asociate statusului hiperadrenergic.

Tratamentul convenţional al hipertensiunii poate fi utilizat cu menţiunea alegerii preparatelor cu durată scurtă de acţiune întrucât în intoxicaţiile severe statusul hiperadrenergic poate fi urmat de depresie cardiovasculară.

Utilizarea betablocantelor este controversată, propranololul putând conduce la hipertensiune prin receptorii α-adrenergici rămaşi neopuşi. Esmololul şi metoprololul pot fi utilizaţi în tratamentul tahicardiei dar nu al hipertensiunii.

BRADICARDIILE

Bradicardiile simptomatice beneficiază de algoritmul – atropină, pacing, dopamină, epinefrină şi izoproterenol. În condiţiile intoxicaţiei cu digitalice, blocanţi de calciu, betablocante atropina poate fi ineficientă constituind o indicaţie pentru pacing.

Pacingul cardiac extern poate asigura suportul adecvat dar când acesta este dificil tolerat sau ineficient se indică pacingul transvenos. Plasarea lui

profilactică nu este recomandată, cateterul putând declanşa aritmii ventriculare pe miocardul iritabil.

În cazurile rezistente la atropină şi pacing se indică agenţii vasopresori.

În intoxicaţia digitalică aritmiile ventriculare severe şi tulburările de conducere sunt o indicaţie a tratamentului cu anticorpi digoxin specifici.

DISRITMIILE VENTRICULARE

Tratamentul standard al tahicardie ventriculare monomorfe include cardioversie, epinefrină, lidocaină, bretilium, magneziu, procainamidă şi bicarbonat de sodiu.

Procainamida nu este utilizată în intoxicaţia cu antidepresive ciclice, datorită proprietăţilor disritmice similare.

În majoritatea tipurilor de tahicardie şi fibrilaţie ventriculară indusă medicamentos antiaritmicul de elecţie este xilina.

În intoxicaţiile acute asociate cu nivele crescute de catecolamine (amfetemine, antidepresive ciclice, cocaină, teofilină, inhibitori de monoaminoxidază) se recomandă doze reduse de epinefrină, categoria de preferat fiind blocanţii receptorilor beta-adrenergici.

Torsada vârfurilor beneficiază de corecţia factorilor de risc (hipoxemie, hipokaliemie, hipomagneziemie) şi de administrarea de sulfat de magneziu 1-2g în 1-2 minute cu respectarea dozei totale de 4-6 g. Efectele adverse ce pot apare sunt hipotensiunea şi depresia respiratorie .Pacingul overdrive cu rată de 100-120 bătăi/minut este util pentru terminarea accesului de torsada vârfurilor.

Intoxicaţiile cu substanţe care blochează canalele de sodiu (antidepresive ciclice, cocaină, antiaritmice clasa Ia şi Ic, propoxifen) rezultând în alungirea potenţialului de acţiune şi a conducerii ventriculare şi predispunând la tahicardie ventriculară monomorfă au ca modalitate de reversie a efectelor electrofiziologice alcalinizarea cu soluţie hipertonă de bicarbonat de sodiu (pH=7,50-7,55).

ŞOCUL

Tratamentul iniţial este corecţia hipovolemiei, cu atenţie la excesul de fluide care poate conduce la insuficienţă cardiacă congestivă chiar şi la pacienţii fără afectare cardiovasculară anterioară. În absenţa răspunsului este indicat tratamentul vasopresor în special dopamina (tabelul 1). Aceasta are şi un efect presor indirect stimulând eliberarea norepinefrinei din depozite. Astfel, în intoxicaţia cu antidepresive ciclice şi IMAO unde există depleţia depozitelor de norepinefrină dopamina are eficacitate limitată.

În condiţiile lipsei de eficacitate a măsurilor anterioare se montează cateter Swan-Ganz cu menţinerea presiunii de ocluzie a arterei pulmonare 15-18 mmHg.

Tabelul 1. Agenţii vasopresori - doze uzuale

Agentul vasopresor	Doza uzuală
Dopamină	2,5-20 μg/kg/min
Dobutamină	2-20 μg/kg/min
Epinefrină	2-10 μg/min
Norepinefrină	0,5-30 μg/min
Phenilefrină	iniţial:100-180μg/min, întreţinere:40-60 μg/min

În şocul caracterizat de scăderea debitului cardiac şi creşterea rezistenţei vasculare sistemice (cardiogen-like) sau cel cu scăderea rezistenţei vasculare sistemice (tipic drog-indus) este necesară administrarea unui agent inotrop pozitiv – calciu, amrinonă, glucagon, insulină şi isoproterenol (tabelul 2).

Glucagonul prin legarea de receptorii noradrenergici şi creşterea nivelelor de cAMP creşte contractilitatea cardiacă şi dromotropismul fiind indicat în intoxicaţiile cu blocante calcice, betablocante, imipramină, procainamidă, chinidină.

Acronimul GIK denumeşte combinaţia glucoză, insulină şi potasiu. Insulina se administrează datorită proprietăţilor inotrop pozitive, glucoza previne hipoglicemia iar potasiul hipokaliemia. Mecanismul de creştere al contractilităţii este necunoscut dar independent de creşterea transportului zahărului. Datorită vasodilataţiei asociate este necesară combinarea cu un vasopresor.

Tabelul 2. – Agenţi inotrop pozitivi – doze

Agent inotrop pozitiv	Doză
Amrinonă	0,75-2,0 mg/kg
Calciu	1-3 g
Glucagon	5-10 mg
GIK	
Glucoză	1 g/kg
Insulină	1,5 u/kg
Potasiu	10 mEq
Isoproterenol	2-20 μg/min.

În condiţiile imposibilităţii menţinerii perfuziei adecvate a organelor vitale este necesară utilizarea balonului de contrapulsaţie aortică şi a circuitului de bypass cardiopulmonar, tehnici cu preţ de cost ridicat şi mortalitate asociată crescută.

Anamneza şi examenul fizic

Efectuarea cu atenţie a anamnezei este de importanţă maximă în special în condiţiile ingestiei unei substanţe necunoscute, la pacientul inconştient sau cu tentativă de suicid. Trebuie identificată ingestia medicamentelor cu eliberare lentă datorită debutului întârziat al simptomelor cu examen fizic iniţial normal.

Informaţii despre toxic

Tratate

Resurse on-line

TOXAPEL – SERVICIU TELEFONIC DE URGENŢĂ PENTRU INTOXICAŢII LA COPII (Departamentul de Toxicologie Clinică de la Spitalul Clinic Central de Copii "Gr. Alexandrescu" Bucureşti)

ETAPE ÎN OBŢINEREA ANAMNEZEI:

- Discuţii cu membrii familiei sau prietenii care însoţesc pacientul (dacă nu sunt prezenţi – telefon la domiciliu) sau personalul de pe ambulaţă
- Identificarea felului în care a fost găsit pacientul – ambalaje goale de medicamente, numărul pilulelor absente, bilet de sinucigaş
- Cercetarea istoricului medical al pacientului – antecedente personale patologice, antecedente psihiatrice, alte tentative autolitice, medicaţie cronică
- Istoricul medical al familiei cu medicaţia existentă în locuinţă
- Căutarea mărcilor la nivelul tegumentelor – urme de agresiune, înţepături sau hainelor pacientului – o sigură pilulă găsită într-un buzunar poate constitui un indiciu de diagnostic
- Contactarea medicului de familie

5 C ai toxicologiei

1. **Cine** – vârsta, greutatea, relaţia cu ceilalţi
2. **Cât** – denumirea şi dozele medicamentelor, coingestii şi cantitatea ingerată
3. **Când** – momentul ingestiei, toxic unic sau asocieri
4. **Cum** – calea de pătrundere a toxicului, locul de producere a intoxicaţiei (acasă, la serviciu)
5. **Ce fel** – voluntară vs. accidentală

Tabelul 3. – Cauze toxice de hipertermie şi hipotermie

CAUZE MEDICAMENTOASE DE HIPERTERMIE	CAUZE MEDICAMENTOASE DE HIPOTERMIE
Creşterea tonusului muscular şi activităţii musculare: • anticolinergice • antidepresive ciclice • IMAO • fenciclidină Decuplarea fosforilării oxidative: • salicilaţi Creşterea metabolismului: • hormoni tiroidieni Alterarea transpiraţiei: • anticolinergice • antihistaminice • antidepresive ciclice • fenotiazine Vasoconstricţie: • simpatomimetice • efedrină • pseudoefedrină Hipertermie malignă: • halotan • succinilcolină Sindrom neuroleptic malign: • haloperidol • flufenazină • trifluoperazină Sindrom serotoninic (interacţiuni): • IMAO-dextrometorfan • IMAO-meperidină • IMAO-SSRI	Vasodilataţie: • antidepresive ciclice • fenotiazine Alterarea percepţiei frigului: • opioide • sedativ-hipnotice Depresia funcţiei hipotalamice/SNC: • barbiturice • opioide • fenotiazine • sedativ-hipnotice Depleţia substratului: • insulină • hipoglicemiante orale Descreşterea producţiei de căldură şi activităţilor metabolice: • antagonişti ai receptorilor beta-adrenergici
CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE HIPERTERMIE	**CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE HIPOTERMIE**
• arsen • cocaina	• monoxidul de carbon • etanol

Detectarea caracteristicilor clinice ale intoxicaţiilor prin examen clinic atent oferă indicii valoroase de diagnostic în special în condiţiile în care anamneza este dificil de efectuat.

- **măsurarea temperaturii corporale**

Intoxicaţiile acute pot fi însoţite atât de hipotermie cât şi de hipertermie prin mecanisme subliniate în tabelul de mai sus (tabelul 3)

Hipertermia trebuie diferenţiată de creşterea activităţii motorii din psihoze, status epilepticus, coree şi parkinsonism cât şi de tireotoxicoză sau infecţii.

În diagnosticul diferenţial al hipotermiei trebuie luate în cosideraţie următoarele condiţii: infecţiile, hipoglicemia, hipotiroidia, traumatismele, arsurile şi caşexia.

- **monitorizarea frecvenţei cardiace**

Frecvenţa cardiacă este rezultatul activităţii sistemului nervos simpatic şi parasimpatic, temperaturii corporale şi funcţiei endocrine (tabelul 4).

Tabelul 4. – Cauze toxice de tahicardie şi bradicardie

CAUZE MEDICAMENTOASE DE TAHICARDIE	CAUZE MEDICAMENTOASE DE BRADICARDIE
Stimularea receptorilor β1-adrenergici: • fenciclidină • teofilină • sevraj la barbiturice, sedativ-hipnotice Exces de acetilcolină: • inhibitori de colinesterază: fizostigmină, piridostigmină, neostigmină Blocadă muscarinică: • antihistaminice • antidepresive ciclice	Efecte depresante directe miocardice: • blocanţi ai canalelor de calciu • glicozizi digitalici Mecanism reflex: • agonişti ai receptorilor alfa-adrenergici Depresante SNC: • opioide • sedativ-hipnotice
	Scăderea fluxului simpatic: • antagonişti ai receptorilor

• fenotiazine Vasodilatație: • blocanți ai canalelor de calciu • antidepresive ciclice • fier • fenotiazine • nitrați Pierdere volemică: • antibiotice • colchicină • fier • sevraj la opioide • teofilină Creșterea metabolismului: • hormoni tiroidieni Prodisritmice: • amiodaronă • antidepresive ciclice • digitalice • flecainidă • fenotiazine • procainamidă • chinidină • teofilină	beta-adrenergici • clonidină • guanabenz • guanfacină • metildopa • opioide Agenți colinomimetici: • inhibitori de colinesterază: fizostigmină, piridostigmină, neostigmină Antiaritmice: • beta-blocante • antidepresive ciclice • encainidă, flecainidă • chinidină, procainamidă, disopiramidă
CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE TAHICARDIE	**CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE BRADICARDIE**
• arsen • organofosforice • cofeină • cianuri • hidrogen sulfurat	• organofosforice • carbamați

- **monitorizarea tensiunii arteriale**

(vezi tabelul 5)

Tabelul 5. – Cauze toxice de hipertensiune şi hipotensiune arterială

CAUZE MEDICAMENTOASE DE HIPERTENSIUNE	CAUZE MEDICAMENTOASE DE HIPOTENSIUNE
Vasoconstricţie: • clonidină • antidepresive ciclice • efedrină • ergot • imidazoline • IMAO • fenciclidină • fenilefrină • fenilpropanolamină • pseudoefedrină • hormoni tiroidieni • sevraj la barbiturice, sedativ-hipnotice	Vasodilataţie: • IECA • blocanţi ai canalelor de calciu • clonidină, guanabenz, guanfacină • antidepresive ciclice • fier • isopropanol • nitraţi • nitroprusiat • opioide • fenotiazine • salicilaţi • sedative-hipnotice • teofilină • trimetafan Scăderea contractilităţii: • antagonişti ai receptorilor beta-adrenergici • blocanţi ai canalelor de calciu • antidepresive ciclice • fier Hipovolemie: • antibiotice • colchicină • fier • litiu • teofilină (tardiv) Alte mecanisme: • IMAO
CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE HIPERTENSIUNE	**CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE HIPOTENSIUNE**
• cocaină	• arsen • cianuri • etanol • metanol • mercur • organofosforice

- **monitorizarea frecvenţei respiratorii**

Evaluarea frecvenţei şi profunzimii respiraţiei este un element important al examenului fizic, hipoventilaţia netratată conducând la deces (tabelul 6).

Tabelul 6. – Cauze toxice de hiper şi hipoventilaţie

CAUZE MEDICAMENTOASE DE HIPERVENTILAŢIE	CAUZE MEDICAMENTOASE DE DEPRESIE RESPIRATORIE
Stimularea SNC: • salicilaţi Acidoză metabolică: • izoniazidă • fier • metformin, fenformin • AINS (clasa acidului propionic) Edem pulmonar noncardiogen: • barbiturice • glutetimid • opioide • salicilaţi Hipoxie: • methemoglobinizante	Depresia centrală: • barbiturice • clonidină • antidepresive ciclice • opioide • sedative-hipnotice Insuficienţa muşchilor respiratori: • ibuprofen • blocanţi neuromusculari – succinilcolină • fenilbutazonă
CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE HIPERVENTILAŢIE	**CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE HIPOVENTILAŢIE**
• etilenglicol • metanol • nicotină • organofosforice • monoxid de carbon • cianuri	• toxină botulinică • etanol • izopropanol • organofosforice

- **examenul pupilei**

Dimensiunile pupilei sunt rezultatul balanţei dintre inervaţia simpatică şi cea parasimpatică. Stimularea simpatică a receptorilor alfa 1 conduce la

dilatarea pupilei în timp ce blocarea lor cauzează constricţie pupilară. Stimularea colinergică a musculaturii sfincteriene a irisului provoacă mioză, blocada anticolinergică producând midriază (tabelul 7).

Tabelul 7. – Cauze toxice de midriază şi mioză

CAUZE MEDICAMENTOASE DE MIDRIAZĂ	CAUZE MEDICAMENTOASE DE MIOZĂ
• anticolinergice • antihistaminice • antidepresive ciclice • IMAOsimpatomimetice • methemoglobinizante • teofilină	• anticolinesterazice • opioide • pilocarpină • fizostigmină • fenotiazine • clonidină • barbiturice, benzodiazepine - comă
CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE MIDRIAZĂ	**CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE MIOZĂ**
• amfetamine • anoxia	• nicotină • alcool izopropilic • coma alcoolică

- **evaluarea statusului mental**

Intoxicaţiile acute produc adesea alterarea statusului mental cele mai frecvente condiţii întâlnite fiind agitaţia psiho-motorie (tabelul 8), convulsiile (tabelul 10) şi coma (tabelul 9). Coma toxică pune cele mai dificile probleme de diagnostic şi tratament

Tabelul 8. – Cauze de agitaţie psiho-motorie

CAUZE DE AGITAŢIE PSIHO-MOTORIE
Stimularea directă a SNC: • anticolinergice • carbamazepină • sevraj la sedative-hipnotice • litiu • meperidină • IMAO

• sindrom neuroleptic malign • sindrom serotoninic • AINS • fenotiazine • propoxifen • salicilaţi • taliu • teofilină
Agenţi hipoglicemianţi: • insulină • sulfonilureice
Agenţi antiaritmici: • lidocaină

În faţa unui pacient adus în departamentul de urgenţă cu status mental alterat, chiar în condiţiile unui istoric de intoxicaţie acută sau afecţiuni psihiatrice trebuie excluse cu atenţie cauzele organice. În plus pacientul cu intoxicaţie acută poate asocia leziuni traumatice care să contribuie la alterarea statusului mental.

Tabelul 9. – Cauze de comă toxică

CAUZE MEDICAMENTOASE DE COMĂ	
• anticolinergice • anticonvulsivante • antidepresive ciclice • litiu • betablocante • salicilaţi • agenţi hipoglicemianţi	• simpatomimetice • opioide • fenciclidină • fenotiazine • sedativ-hipnotice • izoniazidă
CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE COMĂ	
• alcooli • arsen • plumb	• CO • cianuri • metale grele

Tabelul 10. – Cauze toxice de convulsii

CAUZE MEDICAMENTOASE DE CONVULSII	
• anticolinergice • carbamazepină • clorochină • clonidină • antidepresive ciclice • sevraj la sedative-hipnotice • insulină • izoniazidă • lidocaină • litiu • IMAO • penicilină	• fenciclidină • fenotiazine • fenilbutazonă • propoxifen • propranolol • chinină • chinolone • sulfonilureice • teofilină • vinblastină • cisplatin
CAUZE NEMEDICAMENTOASE DE CONVULSII	
• amfetamine • cocaină • cafeină • carbamaţi • camfor • CO	• etilenglicol • metanol • organofosforice • organoclorurate • stricnină

- **examenul tegumentelor**

Tabelul 11. – Cauze toxice de modificări cutanate

MODIFICARE CUTANATĂ	CAUZE TOXICE
cianoză	• methemoglobinizante
tegumente roşii, uscate	• atropină • acid boric • cianuri • CO
fotosensibilitate	• tetracicline • captopril • antidepresive ciclice • furosemid • AINS

	• fenotiazine • antihistaminice • griseofulvină • sulfonamide • warfarină
echimoze	• anticoagulante
icter	• acetaminofen • fier
bromide	• barbiturice • glutetimid • meprobamat • CO
urme de înţepături	• medicaţie intravenoasă • heroină
necroze cutanate	• extravazarea medicaţiei intravenoase: fenitoină, norepinefrină, agenţi chemoterapeutici, săruri de potasiu sau calciu
transpiraţii	• salicilaţi • sevraj la sedative-hipnotice • organofosforice

- **modificări la nivelul aparatului digestiv**

Tabelul 12. – Cauze toxice de modificări digestive

MODIFICĂRI	CAUZE TOXICE
vărsături	Iritaţie directă a mucoasei gastrice: • salicilaţi • colchicină • fier Stimularea chemoreceptorilor din ventriculul IV: • opioide • glicozizi digitalici • teofilină Exces de acetilcolină • inhibitori de colinesterază

diaree	Iritaţie directă: • catartice • colchicină Creşterea activităţii autonome: • inhibitori de colinesterază • sevraj la opioide • organofosforice
constipaţie	Scăderea activităţii intestinale: • anticolinergice • blocante ale canalelor de calciu • opioide • sedative-hipnotice • plumb
dureri abdominale	• sevraj la narcotice • corozive • metale grele • organofosforice • plumb • arsenic
sialoree	• arsenic • inhibitori de colinesterază • corozive lichide • mercur • fenciclidină
icter	• acetaminofen • tetraclorura de carbon • amanita phalloides

- **modificări la nivelul SNC:**

Tabelul 13. – Cauze toxice de modificări la nivelul SNC

MODIFICĂRI SNC:	CAUZE TOXICE
ataxie	• barbiturice • halucinogene • fenitoin • alcool

	• bromuri • metale grele • solvenţi organici
hipotonie cu hiporeflexie	• barbiturice • benzodiazepine
hipertonie cu hipereflexie	• anticolinergice • IMAO • simpatomimetice
hipertonie, opistotonus	• IMAO • stricnină
reacţii distonice	• haloperidol • metoclopramid • proclorperazină • trifluoperazină • fenotiazine • risperidona
delir, halucinaţii	• anticolinergice • sevraj la opiacee • fenciclidină • simpatomimetice • alcool • ciuperci necomestibile

- **modificări la nivelul organelor de simţ:**

Tabelul 14. – Cauze toxice de modificări la nivelul organelor de simţ

MODIFICĂRI	CAUZE TOXICE
pierderea vederii	• chinină • metanol
nistagmus	• barbiturice • fenitoin • sedative • alcool
edem papilar	• glutetimid • metanol • CO
tinitus, surditate	• salicilaţi

TOXIDROAME

Termenul de ***toxidroame*** se referă la o constelaţie de semne obţinute prin examenul fizic care reprezintă un indiciu important şi ajută la stabilirea diagnosticului diferenţial, utile în mod particular la pacienţii la care nu avem un istoric adecvat.

Această abordare prin prisma toxidroamelor oferă medicului practician un punct de plecare în recomandarea testelor de laborator şi iniţierea terapiei.

Principalele toxidroame se regăsesc sistematizate în tabelele de mai jos (15, 16, 17, 18, 19, 20).

Tabelul 15. – TOXIDROMUL ANTICOLINERGIC

SEMNE COMUNE	CAUZE TOXICE	TRATAMENT
• delir, confuzie • tahicardie, hipertensiune • tegumente şi mucoase uscate, roşietice • midriază • mioclonii • creşterea temperaturii corporale • retenţie urinară • scăderea sau absenţa sunetelor intestinale • convulsii, comă	➢ antihistaminice ➢ antiparkinsoniene ➢ antidepresive ciclice ➢ atropină ➢ scopolamină ➢ antipsihotice ➢ fenotiazine ➢ musculo-relaxante ➢ midriatice ➢ ciuperci necomestibile	- fizostigmină (nu se administrează în intoxicaţia cu antidepresive ciclice datorită asocierii cu asistolă)

Tabelul 16. –TOXIDROMUL SIMPATOMIMETIC

SEMNE COMUNE	CAUZE TOXICE	TRATAMENT
• hipertensiune • tahicardie • hiperpirexie	➢ teofilină ➢ fenciclidină ➢ efedrină	- betablocante

• transpiraţii • tahipnee • midriază • hiperreflexie • piloerecţie • agitaţie • tremurături • în cazuri severe: convulsii, hipotensiune şi disritmii	➢ pseudoefedrină ➢ fenilpropanolamină ➢ agonişti beta-adrenergici	

Tabelul 17. – TOXIDROMUL OPIOID

SEMNE COMUNE	CAUZE TOXICE	TRATAMENT
• alterarea statusului mental • depresie respiratorie • mioză • comă • hipotensiune • bradicardie • hipotermie • hiporeflexie • scăderea zgomotelor intestinale • urme de ac	➢ fentanil ➢ oxicodon ➢ hidromorfon ➢ propoxifen ➢ meperidină ➢ pentazocină ➢ dextrometorfan ➢ codeină	- naloxon

Tabelul 18. - TOXIDROMUL COLINERGIC

SEMNE COMUNE	CAUZE TOXICE	TRATAMENT
• confuzie • depresie SNC • slăbiciune	➢ fizostigmină ➢ pilocarpină ➢ edrofoniu ➢ metacolină	- atropină

• hipersalivaţie • lăcrimare • transpiraţii • crampe gastro-intestinale • emeză • incontinenţă urinară şi fecală • fasciculaţii musculare • edem pulmonar • mioză • bradicardie/tahicardie • convulsii	➢ ciuperci ➢ nicotină ➢ văduva neagră	

Tabelul 19. – TOXIDROMUL SEROTONINIC

SEMNE COMUNE	CAUZE TOXICE	TRATAMENT
• alterarea statusului mental • febră • agitaţie • tremurături • mioclonii • hiperreflexie • ataxie • transpiraţii • frisoane • diaree	➢ interacţiuni medicamentoase între inhibitori selectivi şi neselectivi ai recaptării serotoninei, IMAO, triptofan, simpatomimetice, antidepresive ciclice, meperidină, dextrometorfan, litiu	- ciproheptadină

Tabelul 20. – TOXIDROMUL SEDATIV-HIPNOTIC

SEMNE COMUNE	CAUZE TOXICE	TRATAMENT
• hipotensiune • bradipnee • hipotermie	➢ benzodiazepine ➢ barbiturice ➢ meprobamat	- naloxon - flumazenil -alcalinizarea

• depresia statusului mental • ataxie • hiporeflexie • bradilalie • confuzie	➢ opiacee ➢ antipsihotice ➢ anticonvulsivante ➢ etanol	urinii

Măsuri de decontaminare

1. Decontaminarea externă

Decontaminarea ochilor

- irigare abundentă cu soluţie salină izotonică timp de 20-30 minute. Nu se utilizează soluţii acide sau alcaline.
- consultul oftalmologic de urgenţă, pentru substanţe corozive sau vezicante.

Decontaminarea pielii şi mucoaselor

- prin irigare abundentă cu apă sau cu soluţie salină timp de 15 minute, cât mai precoce după expunere. Se vor îndepărta hainele, pantofii sau bijuteriile contaminate, se vor îndepărta particulele solide prin periaj uşor, apoi se va spăla din abundenţă cu apă, pentru a evita o eventuală degajare de căldură (20-30 minute).

Contraindicaţie absolută

Intoxicaţiile prin contact tegumentar cu particule de metale reactive (Na, K, Li, Mg, etc).

Substanţele acide sau alcaline nu se decontaminează prin neutralizare.

Arsurile chimice ale pielii vor beneficia de :

- comprese grase;
- pansament ferm cu sulfadiazină;
- protecţie antitetanică.

2. Decontaminarea gastrointestinală

AACT/EAPCCT Position statement on gastrointestinal decontamination *Clinical Toxicology 1997; 35(7), 695-762*

- ➢ Ipeca
- ➢ Lavaj gastric
- ➢ Irigarea intestinală totală
- ➢ Cărbune activat – doză unică
- ➢ Purgative

Ipeca

- Emetic (emetină şi cefalină)– acţiune periferică (stomac) şi centrală (zona chemoceptoare)
- >90% are efect
- Doza: 30 ml p.o. >5 ani

Indicaţii

- De considerat în facilitaţile extra-spitaliceşti

Contraindicaţii

- Pacientul care este pe moment treaz, dar care este de aşteptat să evolueze cu deteriorarea stării sale înainte de terminarea emezei (ADT, B-blocante, camfor, stricnina, HIN etc.).
- Hidrocarburi, caustice
- Pacienţi debilitaţi, comatoşi, convulsivi
- Necesitatea administrării rapide a unor antidoturi pe cale orală, cum ar N-acetilcisteină tardiv (spre 6-8 ore după ingestia de paracetamol).
- Sarcina avansată.
- Bolnavi cu diateză hemoragică.
- Criza hipertensivă sau hipertensiune intracraniană.

Complicaţii: diaree, letargie, aspiraţie, vărsături prelungite

Lavajul gastric

- Tub orogastric 36-40 Fr, instilare şi îndepărtare secvenţială de 200-300 ml soluţie izotonă

Indicaţii

- Ingestii recente(<1-2 ore)
- Depăşesc capacitatea adsorbtivă a dozei iniţiale de cărbune activat
- Agenţi inadsorbabili pe cărbune
- Substanţe ce formează concreţiuni după ingestie
- Risc substanţial de toxicitate, sau pierderea stării de conştienţă ce necesită IOT (salicilaţi, clorochină, colchicină, ADT, Ca-bloc)

Contraindicaţii

- Căi aeriene neprotejate
- Corozive, hidrocarburi, detergenţi, antiemetice
- Risc de HD sau perforaţie
- Insuficienţă cardiorespiratorie manifestă sau şoc (se face după stabilizarea bolanavului).
- Pacientul necooperant sau pacientul treaz care nu îşi dă acordul pentru procedură

Complicaţii

- pneumonie aspiraţie, laringospasm, hipoxie, perforare esofagiană sau gastrică, tulburări hidroelectrolitice, în special ale natremiei

Tehnică:

1. Bolnav în poziţie semişezândă.
2. Se măsoară distanţa de la baza nasului până la apendicele xifoid şi se marchează pe sonda gastrică.
3. Se îndepărtează orice fel de corpi străini din gură (proteze, cruste, resturi de vărsătură, mucus aderent).
4. Se anesteziază mucoasa faringiană cu xilină 2% (gargară).
5. Se administrează atropină 0.5 mg s.c.
6. Se introduce sonda în tractul digestiv (indicând bolnavului să înghită în mod repetat) până la marcaj.
7. Se controlează poziţionarea corectă a sondei în stomac (se extrage lichid gastric; se introduce capătul distal al sondei într-un recipient cu apă, iar în expir nu apar bule de aer în apă; se insuflă 50 ml aer pe sondă şi ascultăm cu stetoscopul zgomote hidroaerice epigastrice).
8. În caz de introducere a sondei în arborele respirator bolnavul devine cianotic prezentând reflex de tuse.
9. Bolnavul este poziţionat în decubit lateral stâng sau ventral.
10. Se practică evacuarea aspirativă sau prin sifonaj a conţinutului gastric.
11. Se introduce soluţie salină călduţă, care se lasă în stomac 1 minut, apoi se drenează pasiv sau 300 ml suspensie de cărbune activat.
12. Se evacuează prin aspiraţie sau drenaj decliv, măsurându-se şi cantitatea evacuată, urmărindu-se să se evacueze aceeaşi cantitate de lichid cu cea introdusă.
13. Se repetă manevrele până ce lichidul recuperat are aspect limpede, fără alte modificări (miros, culoare etc.).
14. După 6-7 evacuări se schimbă recipientul pentru a putea aprecia corect limpezimea lichidului evacuat.
15. Apoi se introduc 200 ml soluţie conţinând 50-100 ml cărbune vegetal, neutralizanţi.
16. Se clampează tubul gastric şi se scoate cu grijă.

Irigarea intestinală totală

- Polietilenglicol via NG la 1-2 L/oră până conținutul eliminat este curat

Indicații

- Ingestii potențial toxice de preparate cu cedare lentă sau eliberare intestinală
- Traficanți de droguri depozitate în tractul gastrointestinal - „body packers" și „body-stuffers" (cei care înghit fiole de crack)
- Ingestii potențial toxice de substanțe care nu se adsorb bine pe cărbunele activat (fier, plumb, litiu, zinc).

Contraindicații

- Perforare sau obstrucție intestinală
- HD
- Ileus
- Căi aeriene neprotejate
- Instabilitate hemodinamică
- Vărsături incoercibile

Complicații

- grețuri, vărsături, aspirație, crampe

Cărbune activat

- Prima documentare - 1930 când Touery, care a ingerat de câteva ori doze letale de stricnină, urmate de cărbune activat, în fața Academiei Franceze a supraviețuit.
- 1g/kg PO sau NG

Indicații

- În prima oră de la ingestie
- Aproape tote ingestiile presupuse toxice cu excepția
  - Pesticide
  - Hidrocarburi
  - Acizi/alcali
  - fier
  - Litiu
  - Solvenți
- Se poate administra și la > 1 oră de la ingestie, dar nu sunt date suficiente pentru a susține sau exclude folosirea sa.

Contraindicații

- Căi aeriene neasigurate

- Când există riscul, sau cărbunele creşte severitatea aspiraţiei
- Absenţa motilităţii intestinale sau perforare.

Complicaţii

- Aspiraţie, vărsături, constipaţie, cu risc de subocluzie intestinală, sau diaree (dacă produsul folosit conţine şi un laxativ).

Purgativele

- Sorbitol, citrat Mg, fosfat de Na, Mg usta
- Se pot da odată cu doza iniţială de cărbune activat, când acesta se administrează seriat
- Nu are studii care să le demonstreze beneficiul

Abordarea paraclinică a pacientului cu intoxicaţie acută

În abordarea unui pacient cu intoxicaţie acută deciziile terapeutice iniţiale se iau pe baza anamnezei şi a examenului clinic.

Evaluarea statusului general al pacientului şi a afectării de organ impune efectuarea unor examene biologice, electrocardiogramă, explorări imagistice şi teste toxicologice.

Examene biologice:

- ionogramă
- gaură osmolară, gaură anionică
- glucoză
- creatinkinază
- creatinină
- TGP, TGO
- Amilază

Modificări radiologice:

- vizualizarea radiologică directă a toxicului: preparatele de fier, săruri de calciu şi potasiu, fenotiazine
- modificări caracteristice pentru un anumit grup de substanţe

Modificări electrocardiografice:

Intoxicaţiile acute care conduc cel mai frecvent la tulburări de ritm şi de conducere sunt cele cu glicozide digitalice, droguri antiaritmice, antidepresive ciclice, fenotiazine şi barbiturice (tabelul 21).

Tabelul 21. –Cauze toxice de modificări electrocardiografice

MODIFICARE ECG	CAUZE MEDICAMENTOASE	
Blocuri atrio-ventriculare	• betablocante • calciublocante • glicozide cardiace • antidepresive ciclice • fenilpropanolamină • organofosforice • carbamaţi	
Lărgirea complexului QRS	• antidepresive ciclice • chinidină • procainamidă • disopiramidă	• encainidă, flecainidă • fenotiazine • betablocante • calciublocante
Alungirea intervalului QT	• antihistaminice (astemizol, terfenadină, terodilină) • butirofenone • antidepresive ciclice • antiaritmice clasa Ia • antiaritmice clasa III • macrolide • fenotiazine, • adenozină, • ibutilide	• cisaprid, • pentamidină • propafenonă, • chinină • vasopresină • arsen, • litiu • organofosforice
Tahiaritmii atriale şi ventriculare	• glicozide digitalice • teofilină • antidepresive ciclice • CO • hidrocarburi	

Teste toxicologice:

Aplicarea testelor toxicologice în practica medicală este limitată de timpul adesea lung necesar pentru dozări şi de preţul de cost mare pentru instrumentar şi procedură.

Examenul toxicologic din sânge, urină sau aspirat gastric nu conduce întotdeauna la identificarea definitivă a toxicului din trei motive principale:

1. nu toate toxicele pot fi identificate
2. în recoltările precoce după ingestie a mostrei de urină concentraţia este prea scăzută pentru un rezultat pozitiv
3. toxicul identificat poate să nu fie cel responsabil de simptomatologie

Consecutiv anamnezei şi examenului fizic poate fi formulat un diagnostic toxicologic pe baza căruia sunt recomandate teste specifice. Interpretarea acestor măsurători necesită cunoaşterea relaţiei dintre prezenţa şi concentraţia unui toxic şi efectele lui farmacologice şi toxicologice. Uneori concentraţia unui medicament şi relaţia concentraţie-efect toxic constituie un indicator bun al statusului clinic şi al prognosticului (ex. acetaminofen). Din păcate cunoaşterea acestor relaţii este limitată pentru multe toxice. În plus concentraţia unui toxic la locul lui de acţiune poate să nu fie în echilibru cu concentraţia sanguină (ex. litiul seric nu este reprezentativ pentru concentraţia de litiu intracerebrală) sau toxicul măsurat poate fi metabolizat în compuşi activi necuantificabili.

Tehnicile utilizate pentru detectarea toxicelor includ o varietate de metode cromatografice, IA (immunoassay), chimice şi spectrometrice. Fiecare din aceste metode poate fi adaptată pentru cuantificarea unui număr mare de substanţe sau poate fi utilizată pentru detectarea şi măsurarea unei anumite substanţe.

Nu toate medicamentele pot fi detectate prin tehnologia utilizată în testele toxicologice, rezultate fals negative apărând cu o rată de 10-30 % şi fals pozitive 0-10%.

Medicamente **nedetectate** prin aceste metode:

- Înalt polare: antibiotice, diuretice, izoniazidă, litiu, fier
- Înalt nonpolare: steroide, digoxin
- Nonvolatile: unele fenotiazine
- Concentraţii prea scăzute (cele cu volum mare de distribuţie): clonidină, fentanil, colchicină, alcaloizii din ergot, digoxin
- Medicamente noi: buspiron

Datorită duratei lungi de la ore la câteva zile a studiilor toxicologice aprofundate, în departamentul de urgenţă sunt utilizate metode calitative de detecţie a toxicului. Examenul urinii are cea mai înaltă rată de rezultate pozitive comparativ cu serul sau aspiratul gastric.

Importanţa testelor toxicologice:

Testele toxicologice se consideră a avea utilitate clinică mică deoarece diagnosticul şi deciziile de tratament sunt stabilite înainte de existenţa rezultatelor toxicologice, unele intervenţii terapeutice făcându-le chiar inutile (ex. răspunsul la naloxon în intoxicaţia cu opioide).

Determinarea concentraţiei serice a toxicului este utilă în condiţiile existenţei unei relaţii cu efectele toxice şi terapeutice, conferind o informaţie cu privire la evoluţia pacientului şi trebuie interpretată în contextul condiţiei generale a pacientului.

Pentru majoritatea intoxicaţiilor **elementele clinice de toxicitate** constituie un indicator mai bun al evoluţiei decât concentraţia serică.

Antidotismul în intoxicaţiile acute

Sensul comun al noţiunii de antidot vizează un agent care neutralizează (în sens larg) o otravă sau îi diminuează efectele. Antidotul acţionează ca un compus care diminuează sau anulează efectele toxicului, acţionând la diverse niveluri ale secvenţelor declanşate de interacţiunea toxic-organism (soldate cu efectul toxic) sau previne declanşarea acestor secvenţe, împiedicând geneza efectelor toxice (tabelul 22)

Contrar aparenţelor, terapia antidotică specifică este redusă, practic restrânsă la aproximativ 5% dintre intoxicaţii. Antidoturile nespecifice se utilizează într-un număr semnificativ de intoxicaţii. Un loc important în intoxicaţiile cu compuşi deprimanţi îl ocupă, triada: naloxonă, glucoză, tiamină, cu condiţia (pentru glucoză) determinării prealabile a glicemiei. Administrarea antidoturilor nu se efectuează fără discernământ.

Unele antidoturi generează efecte adverse serioase şi este necesară o evaluare a raportului risc-beneficiu. În multe intoxicaţii clinice este necesară o monitorizare atentă a efectelor antidotului în strânsă corelaţie cu evoluţia clinică, timpul de înjumătăţire a antidotului fiind adesea mai redus decât al toxicului (naloxonă, flumazenil).

Alteori, eficienţa antidotică impune menţinerea unei concentraţii adecvate a antidotului (etanol în intoxicaţiile acute cu metanol şi etilenglicol) sau apariţia unei simptomatologii ce sugerează intoxicaţie cu antidot (atropina, de exemplu, se dozează după criterii clinice de atropinizare netă şi nu doar simpla redresare a simptomatologiei muscarinice).

Tabel 22. Clasificarea antidoturilor în funcţie de mecanismul de acţiune

Antidot	Mecanism de acţiune	Intoxicaţia cu
Atropina (receptor muscarinic); Naloxona (receptori opiacei); Noradrenalina (receptori alfa); Flumazenil (receptori benzodiazepinici); Betablocante; Betamimetice; Oxigen.	Antagonism competitiv la nivelul receptorului	Ciuperci - Inocybe, Clitocybe, Amanita muscaria (muscarina); Organofosforice; Carbamaţi; Morfinice; Fenotiazine; Benzodiazepine; Adrenergice directe (salbutamol) şi indirecte (teofilină); Betablocante; Monoxid de carbon, cianuri.
Glucagon	Antagonism necompetitiv (funcţional)	Beta-blocante adrenergice
Săruri de calciu	Chimic - Precipitarea	Acid oxalic (oxalat de calciu) Acid fluorhidric (fluorură de calciu)
Deferoxamina; EDTA Na_2Ca; DMP; Penicilamina.	Chimic - Chelarea	Fe; Pb, Cd, Cu, Zn; Arsenic; Cu, Pb, Hg, As, Bi.
Albastru de metilen	Chimic - Reducerea	Methemoglobinizante
Protamina	Chimic - Electrostatic	Heparină
Apă	Fizic: diluţie	Ingestie de alcaline, acizi.
Cărbune activat	Fizico-chimic: adsorbţia	Fenobarbital
Antivenin; Anticorpi specifici pentru	Neutralizare tip antigen-	Tratamentul muşcăturilor de şerpi veninoşi, scorpioni;

digoxină.	anticorp	Intoxicaţia cu digoxină
Pralidoxima, Obidoxima	Reactivarea enzimatică	Organofosforice
Preparate pure de colinesteraze Donori de grupări tiolice (acetilcisteina, cisteamina, metionina, etiofos).	Compensarea deficitului endogen	Organofosforice Paracetamol Tetraclorură de carbon.
Etanol	Blocarea genezei de metaboliţi toxici	Metanol Etilenglicol
Compuşi methemoglobinizanţi (nitraţi)	Geneza de compuşi cu afinitate superioară pentru toxic	Acid cianhidric, cianuri Hidrogen sulfurat

Metode de creştere a eliminării toxicului

- Cărbune activat seriat.Diureză forţată ± modificarea pH-ului urinar.Hemodializă.Hemoperfuzie.

Cărbune activat seriat

Administrarea de cărbune activat repetat la 4-6 ore are eficienţă în special în intoxicaţiile cu:

- compuşi care prezintă o recirculaţie enterohepatică semnificativăau o legare limitată de albuminele plasmatice
- un volum aparent de distribuţie mic.

Se utilizează pentru a preveni continuarea absorbţiei.

Poate de asemenea creşte eliminarea (întrerupe circuitul enterohepatic).

Indicat în intoxicaţii cu:

- Carbamazepină
- Fenobarbital
- Dapsonă
- Chinină
- Teofilină

- Poate de asemeni creşte eliminarea:
  - amitriptilinei, propoxifenului, digitoxinei, digoxinei, dizopiramidei, nadololului, fenilbutazonei, fenitoinului, piroxicamului, sotalolului

Doze:

- Toxicitate gravă: 0,5-1 gram / kg la fiecare 1-4 ore (în special pentru preparate de teofilină cu cedare susţinută).
- Toxicitate mai puţin severă: 0,5 grame /kg la fiecare 4-6 ore.

Contraindicaţii

- Ileus, obstrucţie intestinală.

Complicaţii

- Greţuri, vărsături, inhalare.
- Constipaţie, obstrucţie intestinală.

Diureza forţată ±modificarea pH-ului urinar

Diureza forţată se poate efectua cu:

- diuretice cu plafon înalt (Furosemid 40 - 80 mg);
- asociate cu diuretice osmotice, manitol 20% - 200 ml i.v.;
- soluţii hipertone (glucoză 10%);
- încărcare lichidiană (soluţii perfuzabile glucozate, ser fiziologic, soluţie Ringer etc.) menţinându-se un flux urinar de 2-6 ml/kgc/oră.

MODIFICAREA PH-ULUI PLASMATIC ŞI URINAR

Compuşii acizi slabi sau baze slabe se ionizează în soluţie când câştigă sau pierd hidrogen, proces care la pH fiziologic se produce uzual. Moleculele neionizate, uzual solubile în lipide, trec prin membranele celulare, consecutiv procesului de difuzie neionică.

Scop:

- Creşterea ionizării compusului toxic la nivelul urinii primare şi consecutiv creşterea eliminării pe această cale.
- Pentru compuşii acizi ionizarea maximă se realizează la pH alcalin şi invers pentru compuşii alcalini.

DIUREZA FORŢATĂ ALCALINĂ - creşterea eliminării acizilor slabi.

Indicaţii

1. Salicilaţii (Aspirina). Numai alcalinizarea, nu neapărat asociată cu diureza forţată, este suficientă pentru creşterea semnificativă a eliminării salicilaţilor.

2. Fenobarbitalul. Alcalinizarea modifică raportul dintre fracţiunea ionizată din sânge (care creşte) şi cea neionizată (care scade), schimbând astfel echilibrul cu fracţiunea neionizată din SNC. Apare un gradient de concentraţie favorabil ieşirii formei neionizate din creier, ceea ce duce la diminuarea profunzimii comei în intoxicaţia acută cu fenobarbital. În

formele grave, se recomandă evitarea diurezei forţate, datorită riscului edemului pulmonar.
3. Clorpropamid.
4. Formiat.
5. Metotrexat.

Tehnică:

- Alcalinizarea se efectuează cu bicarbonat de sodiu 1-2 mEq/kgc în 15 ml/kgc de glucoză 5% şi clorură de sodiu 0,45% perfuzate în 3-4 ore sau cu THAM - în perfuzie 0,5 ml/kgc.
- Valoarea pH-ului urinar după 1 oră - cel puţin 7,5 - 8.
- Trebuie monitorizat pH-ul arterial, corectat eventualul deficit de potasiu şi modificările altor electroliţi plasmatici; supraveghere clinică şi hemodinamică (FC, TA, PVC, eventual cateter pulmonar).
- Trebuie monitorizată concentraţia drogului în sânge, pentru a evalua efectul procedurii.

Complicaţii

1.Supraîncărcare volemică cu EPA, mai ales în caz de IR sau IC prealabilă.
2.Edemul cerebral.
3.Diselectrolitemia (hipomagneziemie, hipopotasemie, hiper-, hiponatremie, hipocalcemie).
4.Tulburările acido-bazice (alcaloză metabolică).

Contraindicaţii

1. Insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală oligoanurică, subiecţi vârstnici – au risc de supraîncărcare volemică.
2. Când toxicul are un volum mare de distribuţie, concentrţii sanguine reduse, legare strânsă de proteinele plasmatice şi o eliminare renală sub formă activă slabă sau nulă.
3. Intoxicaţii grave cu litiu, fenobarbital, salicilaţi, situaţie în care hemodializa este mai indicată.

DIUREZA FORŢATĂ ACIDĂ

Este tehnic mai dificilă şi mai puţin utilizată.

Indicaţii

1.Intoxicaţii cu amfetamine.
2.Intoxicaţii cu chinidină
3.Intoxicaţii cu stricnină.

Tehnică:

- Clorură de amoniu 75 mg/kgc/24 ore pe cale orală, divizată în 4-6 prize. Pe cale i.v. se administrează sub formă de soluţie 2%.

- pH-ul urinar - 5,5-6, măsurat la intervale de max. 1 oră.
- Metode alternative sunt - acidul clorhidric 0,2 mEq/Kgc/oră din concentraţia 0,1 M, pe cateter central.
- Acidul ascorbic utilizat în acelaşi scop are un efect discutabil ca acidifiant urinar. Monitorizarea hidroelectrolitică şi a echilibrului acido-bazic.

Complicaţii: encefalopatia amoniacală.

Contraindicaţii:

1.Insuficienţa hepatică;
2.Disfuncţia renală;
3.Mioglobinuria.

HEMODIALIZA

Tehnică de epurare extrarenală a sângelui, care este pus în contact cu un lichid de dializă (dializat) prin intermediul unei membrane sintetice semipermeabile, cu ajutorul a două fenomene fizice, difuziunea şi ultrafiltrarea.

Necesită-rinichi artificial:

- dializorul (constă din membrana semipermeabilă care delimitează un compartiment intern, în care circulă sângele, de un compartiment extern, în care circulă dializatul în direcţie opusă)
- generatorul de hemodializă-sistem de tratare al apei
- acces vascular (fistulă arterio-venoasă cu debit 300 ml/minut.

Epurarea de face prin schimbul între sânge şi o baie de dializă creată şi controlată de un generator. Şedinţa de hemodializă durează în medie 4 ore. Procesul de filtrare se face prin intermediul difuziunii şi ultrafiltrării.

Caracteristicile care condiţionează eficienţa hemodializei:

1. Masa moleculară a toxicului < 500.
2. Hidrosolubilitate.
3. Volum aparent de distribuţie mic (< 1 l/kgc).
4. Legare redusă de albuminele plasmatice.
5. Distribuţie monocompartimentală.
6. Clearance endogen scăzut (< 4 ml/min/kgc).

Indicaţii

1.Ingestia unei doze potenţial letale - etanol, bromuri, Glutetimid, Pentobarbital, Digitoxin, Izopropanol, Aminoglicozide.

2.Conversia toxicului într-un metabolit mai toxic – metanol, etilenglicol. În această situaţie este obligatorie şi asocierea tratamentului antidot.

3.Intoxicaţia cu salicilaţi, fenobarbital, litiu sau teofilină când concentraţia lor sanguină este ridicată şi pacientul nu răspunde la măsurile de terapie intensivă clasice (tulburări metabolice importante, instabilitate hemodinamică, neurotoxicitate, stare de rău convulsiv, aritmii rebele).

Complicaţii

1.Hipotensiune.
2.Dezechilibru electrolitic şi osmolar.
3.Hipoxemie.
4.Sângerare spontană sau tromboză la locul de acces.
5.Embolie gazoasă.
6.Tulburări de ritm cardiac.
7.Risc de infecţie.
8.Angioedem indus de IECA cu membranele de dializă de poliacrilonitril

Contraindicaţii

1.Coagulopatii.
2.Şocul cardiogen.
3.Prezenţa în sânge a unui antidot (în intoxicaţia cu metanol însă se corectează pierderea, corelat cu eliminarea prin dializă a etanolului administrat ca antidot).

HEMOPERFUZIA

- Sângele trece printr-un cartuş ce conţine cărbune activat (CA)
- Toxicele sunt îndepărtate prin adsorbţie
- Proprietăţi necesare:
  - Volum de distribuţie scăzut <1L/kg
  - Clearence endogen scăzut <4cc/min/kg
  - Adsorbabile pe CA

Indicaţii

Intoxicaţii cu:

1.Barbiturice cu durată scurtă de acţiune.
2.Sedativ-hipnotice nebarbiturice (glutetimid, meprobamat).
3.Compuşi cu efecte toxice tardive.
4.Teofilină.
5.Dizopiramidă.
6.Salicilaţi.
7.Fenitoină.
8.Cloramfenicol.
9.Carbamazepină.

Substanţe eliminate prin hemodializă sau hemoperfuzie:

- Litiu
- Etilenglicol
- Teofilină
- Metanol
- Salicilaţi
- Atenolol
- Acid valproic
- Potasiu, paraquat

Alte metode speciale de creştere a eliminării:

1. DIALIZA HEPATICĂ (MARS – MOLECULAR ADSORBENT RECIRCULATING SYSTEM)

Sistemul MARS („dializă hepatică" sau „dializă albuminică") - metodă de epurare extracorporeală cu rezultate promiţătoare în terapia insuficienţei hepatice acute. Îndepărtarea selectivă a toxinelor legate de albumină din circulaţie ar conduce la o redistribuţie şi scădere a nivelurilor plasmatice şi tisulare ale respectivelor toxine. Îndepărtarea toxinelor hepatice cu ajutorul sistemului MARS are scopul de a stabiliza funcţia hepatică permiţând regenerarea hepatocitului.

Principiul sistemului MARS

Sângele pacientului intră în contact cu o soluţie de albumină umană 20% prin intermediul unei membrane semipermeabile cu grosime de 100 nm, situată la nivelul unor capilare asemănătoare celor folosite în hemodializă. Toxinele legate de proteinele plasmatice sunt transferate în sensul gradientului de concentraţie existent între compartimentul sanguin şi soluţia de albumină.

Circuitul secundar conţine un filtru obişnuit de hemodializă, un cartuş de cărbune activat şi o coloană cu răşini schimbătoare de ioni, cu rol de a reţine substanţele hidrosolubile, respectiv de a regenera albumina „pură". Se substituie astfel atât funcţia hepatică, cât şi cea renală.

Indicaţiile terapiei cu sistemul MARS

1. Insuficienţă hepatică acută toxică
2. Intoxicaţii acute cu substanţe care se leagă de proteinele plasmatice.Contraindicaţii relative:
1. Coagulopatie progresivă ce indică o CID.Sepsis necontrolatSângerare necontrolată.

2. EXSANGUINOTRANSFUZIA

Exsanguinotransfuzia = înlocuirea sângelui intoxicatului cu sânge proaspăt.

Se preconizează potenţial în methemoglobinemia gravă, la pacienţii care nu răspund adecvat sau nu tolerează albastrul de metilen.

În alte tipuri de intoxicaţii, această metodă nu poate fi creditată cu o eficienţă semnificativă.

Indicaţii

- Hemoliza intravasculară acută toxică (Hb liberă > 1,5 g%).
- Methemoglobinemii grave, fără răspuns la albastru de metilen.
- Intoxicaţii acute grave cu clorat de sodiu sau de potasiu, asociate cu hemoliză şi methemoglobinemie.

Complicaţii

- Risc de infecţii.

3. HEMOFILTRAREA

Este o formă de hemodializă care utilizează mişcarea convectivă a unor volume mari de fluide pentru înlocuirea plasmei şi solviţilor.

Principiul metodei

Sângele trece prin circulaţie extracorporeală printr-un dializor care conţine o membrană semipermeabilă de mare capacitate. Fluidul plasmatic şi solviţii săi sunt aspiraţi prin această membrană printr-un proces de convecţie (mişcarea de ansamblu a particulelor unui fluid, prin curenţi creaţi artificial). Atinge rate înalte de ultrafiltrare – până la 30-60 l/zi.

Avantaje faţă de hemodializă:

-un control mai bun al TA;

-un risc mai mic de hiperlipidemie.

Variante:

- Hemofiltrarea veno-venoasă continuă cu hemodializă.Hemofiltrarea veno-venoasă continuă cu hemo-diafiltrare - terapie hibridă ce combină clearence-ul convectiv al hemofiltrării cu clearence-ul difuziv al hemodializei

Favorizează hemofiltrarea: Greutatea moleculară 10.000 la 40.000, dependent de filtru. Redistribuţia lentă din compartimentul periferic în plasmă.

Indicaţii: Procainamida. Aminoglicozide.

Complicaţii: Sângerare. Risc de infecţii. Repleţie necorespunzătoare a fluidelor şi electroliţilor.

4. DIALIZA PERITONEALĂ

Dializa peritoneală se efectuează prin introducerea unui lichid steril în cavitatea peritoneală, care este evacuat ulterior, după un timp în care se produc schimburi la nivelul membranei peritoneale. Umplerea abdomenului se realizează manual, prin gravitaţie, sau folosind un dispozitiv automat. Dializa peritoneală este rar indicată în intoxicaţiile acute, niciodată când hemodializa este disponibilă.

5. PLASMAFEREZA

Plasmafereza este de actualitate datorită noilor instalaţii automate care separă plasma de elementele figurate pe care le reintroduce în organism (completându-se volumul cu cristaloizi sau cu soluţii de proteine) şi prin faptul că se poate aplica în intoxicaţii acute simple sau polimedicamentoase.

Spre deosebire de hemodializă şi hemoperfuzie, plasmafereza se utilizează pentru: toxicele

- legate într-o proporţie majoră de albuminele plasmatice;
- cu un volum redus de distribuţie;
- ce nu sunt dializabile sau hemoperfuzabile.

Efectele nedorite sunt reduse în comparaţie cu alte metode de epurare extracorporeală.

6. OXIGENOTERAPIA HIPERBARĂ

Considerată, prin mecanismele puse în joc în anumite intoxicaţii, drept o metodă de creştere a vitezei de eliminare a toxicului.

Timpul de înjumătăţire a carboxiHb scade de la 250 minute în aer atmosferic la 47 minute la admin. de O_2 100% şi la 22 minute la admin. de O_2 hiperbar la 2,5 atmosfere.

Indicaţii

1.Intoxicaţiile cu CO (cu carboxi-Hb > 40%)
2.Coma oxicarbonică.
3.Gravide cu carboxi-Hb > 20%.
4.Intoxicaţiile cu cianuri.
5.Intoxicaţiile cu hidrogen sulfurat.

Complicaţii

1.Ruptura traumatică a timpanului.
2.Sinuzita acută.
3.Nevrita optică.
4.Pneumotorax.
5.Explozia, incendiul.
6.Toxicitatea oxigenului.
7.Convulsii.

DE REȚINUT!

- În condițiile unui pacient puțin simptomatic care se prezintă precoce după ingestie sunt necesare măsuri de decontaminare și monitorizarea ulterioară timp de 6 ore (cu excepția preparatelor cu eliberare lentă)
- Pacienții simptomatici trebuie spitalizați
- Un istoric complet din mai multe surse constituie cheia diagnosticului toxicologic
- Elementele clinice trebuie încadrate în toxidroame care ghidează terapia antidot
- Investigații toxicologice extensive nu sunt necesare la pacientul puțin simptomatic

Bibliografie

1. Alex T.Proudfoot, J. Ward Donovan – Diagnosis of poisoning in Critical Care Toxicology, Mosby, 2005
2. Cummins RO: Toxicologic Cardiac Emergencies in Advanced Cardiac Life Support. Dallas, American Heart Association, 1997.
3. Davis O'Neil C. Wax P. Foucused physical examination /toxidromes in Ford Clinical Toxicology, W.B. Saunders Company, 2001
4. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
5. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001
6. Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. Gut; 53:890-898, 2004. .
7. Kerns W, Kline J, Ford MD: β-Blocker and calcium channel blocker toxicity. Emerg Clin North Am 1994; 12:365–390.
8. Roberts D.J. – Digitalis. In : Marx: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 5th ed., Mosby, 2002, 2104-2108.
9. Rothrock S.G., Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed., Tarascon Publishing, 147-148, 2002.
10. Schwartz JG, Stuckey JH, Prihoda TJ, et al: Hospital-based toxicology: Patterns of use and abuse. Tex Med 1990; 86:44.
11. Șorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005

12. Tarcher AB: Principles and Practice of Environmental Medicine. New York, Plenum Medical Book Company, 1992.
13. Vance M.V. – General management of the poisoned patient, in Emergency Medicine Plus, The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996.
14. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed. M AMALTEA, 1999.

INTOXICAŢIA CU BENZODIAZEPINE ŞI DERIVAŢI

Definiţie: Compuşi cu nucleu benzodiazepinic, având efecte tranchilizante, sedative şi hipnotice, unele dispunînd şi de acţiune miorelaxantă sau anticonvulsivantă (diazepam, clonazepam).

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei

În marea majoritate a situaţiilor intoxicaţia este voluntară (tentativă de suicid sau doar mimarea unei tentative), de multe ori în combinaţie cu alte medicamente din aceeaşi clasă farmacologică şi băuturi alcoolice.

Date despre toxic.

Farmacocinetică

Absorbţia intestinală este potenţată de gradul de ***lipofilie***, de alcool şi de depleţia gastrică (ex.: diazepamul şi medazepamul se absorb rapid, în timp ce clordiazepoxidul şi lorazepamul foarte lent). Nivelul plasmatic maxim este atins pentru majoritatea compuşilor în 1-3h. Circulă în proporţie de 85-99% legaţi de proteine. Benzodiazepinele trec bariera placentară şi sunt prezente în laptele matern. Difuzează cu uşurinţă în creier. Metabolizarea are loc predominant în ficat. La bătrâni, hepatici şi prematuri metabolizarea este încetinită, în timp ce la fumători este mai rapidă. Unii compuşi eliberează metaboliţi *activi* care pot avea timp de semi-viaţă mai lung (ex.: medazepamul se transformă succesiv în diazepam, nordazepam şi oxazepam). Eliminarea metaboliţilor este majoritar renală, dar o cantitate redusă intră în ciclul enterohepatic (reabsorbţia intestinală explică apariţia celui de-al II-lea vârf plasmatic la câteva ore de la ingestie).

Farmacodinamică

Benzodiazepinele potenţează neurotransmisia GABA-ergică la nivelul SNC (în special în cortex, sistemul limbic şi cerebel), determinând astfel ***întărirea unui efect inhibitor*** (Acidul gamaaminobutiric - GABA este principalul neurotransmiţător inhibitor al SNC). Efectul facilitant GABA la nivelul sistemului nervos vegetativ periferic se traduce prin scăderea contractilităţii miocardice şi vasodilataţie .

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică (doze peste 4-10 g ≈ 40 tb.):

1) **Anamneza** luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.
2) **Tulburări de conştienţă şi neuromotorii:**

- Status pseudo-ebrios (ameţeli, vedere şi vorbire neclară, confuzie, latenţă de răspuns verbal sau motor).
- Somnolenţă, uneori halucinaţii.
- Obnubilare.
- Amnezie.
- Nistagmus.
- Ataxie, hipotonie musculară.
- Uneori agitaţie paradoxală.
- **Comă** (peste 10-15 g) **calmă, ROT absente**, lipsă de răspuns la stimuli dureroşi. Uneori, coma este însoţită de convulsii (+ ROT hiperreflective, trismus)
- Midriază (rar miozã). **Reflexe fotomotorii conservate.**

3) **Tulburări cardiovasculare** (în general la doze peste 15-30 g):
- Hipotensiune arterială.
- Tahicardie.
- Semne periferice de şoc : cianozã, răcirea extremităţilor, oligoanurie (rar E.P.A.).

4) **Tulburări respiratorii**:
- Deprimarea respiraţiei (acţiune centrală): *diminuarea amplitudinii şi frecvenţei respiraţiilor* – mai puţin intensă comparativ cu intoxicaţia barbiturică.

5) **Hipotermie.**

Confirmarea paraclinică
- **Detecţia calitativă sau cantitativă** a benzodiazepinelor în ser şi urină – importantă pentru diagnosticul pozitiv şi mai ales cel diferenţial, dar rareori influenţează deciziile terapeutice.
- **ECG:** modificări variate nespecifice (ritm, conducere, repolarizare) – în caz de intoxicaţie severă. Monitorizare ECG în condiţii de co-ingestie de antidepresive triciclice.
- **Testele biochimice de evaluare a afectării multisistemice** glicemie, electroliţi, uree, clearance de creatinină, transaminaze hepatice.
- **Radiografia toracică** este utilă dacă depresia respiratorie este marcată sau pacientul este comatos, pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.
- **Determinarea gazelor sangvine** se face în caz de depresie respiratorie majoră.

Diagnostic diferenţial clinic

1. Hipoglicemia
2. Etilismul acut
3. Hipo sau hipernatremia
4. Encefalita, meningita
5. Accident vascular cerebral ischemic sau hemoragic
6. Hematom subdural
7. Intoxicaţii cu alte medicamente: antidepresive, barbiturice, carbamazepină, clonidină, antihistaminice, etilen-glicol, neuroleptice, oxid de carbon, alte sedativ-hipnotice, opioizi
8. Come calme de alte etiologii (vezi comele).

Evoluţie şi complicaţii

Evoluţia este favorabilă - majoritatea pacienţilor părăsesc spitalul după 2-4 zile. Cazurile grave se întâlnesc la pacienţii cu etilism acut, asociere de barbiturice, neuroleptice sau antidepresive triciclice, bătrâni, afectare hepatică sau pulmonară preexistentă, severă.

Criterii de externare. Pacienţii pot părăsi spitalul dacă rămân asimptomatici la 6h postingestie (doze reduse, manevre de epurare instituite precoce). Pacienţii comatoşi, instabili hemodinamic sau cu depresie respiratorie se internează în secţia ATI. Externarea din spital are loc când parametri de normalitate s-au menţinut stabili în ultimele 12h.

Complicaţiile sunt reprezentate de:

- Sdr. Mendelson
- Rabdomioliză
- Colaps
- Disfuncţie respiratorie gravă
- Deces (în rare situaţii, doar la doze mari sau în combinaţii).

Tratament

NESPECIFIC - Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului:

Pre-spital:

1. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
2. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser glucozat 5% - de aşteptare. În caz de hipotensiune, soluţii macromoleculare şi cristaloide.
3. Oxigenoterapie pe mască. Dezobstrucţie oro-faringiană.
4. Monitorizare cardio-vasculară: ECG, presiunea arterială.

5. Protecţie termică, termometrizare.
6. *Naloxone 2 mg i.v.*, dacă anamneza şi elementele clinice sunt neclare şi există suspiciunea intoxicaţiei sau co-ingestiei de opioizi.

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului:
   - ⇨ Spălătura gastrică – de preferat în prima oră post-ingestie, s-au în condiţiile co-ingerării unui drog cu potenţial letal.
   - ⇨ Cărbune activat, de obicei în doză unică. În primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Doza: *1g/kg* (aprox 50-75 g). Eventual repetare cu 0,5g/kg.
   - ⇨ Diureză osmotică: Manitol 20% 500 ml (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie), Ser glucozat 10% .
4. Trofice cerebrale:
   - ➢ Vit B1, B6, 3-6 f/zi.
   - ➢ Piracetam 3-4 f/zi, i.v.. Doza maximă 12 fiole/zi.

SPECIFIC – tratament antidot specific benzodiazepinelor: Flumazenil (ANEXATE)

Caracteristici farmacologice: competitor selectiv al receptorilor benzodiazepinici din complexul receptor GABA-benzodiazepinic.

Prezentare: soluţie injectabilă conţinând 0,1 mg flumazenil/ml (cutie cu 5 fiole).

Indicaţii:

- Intoxicaţie benzodiazepinică pură, severă, pacient comatos sau cu depresie respiratorie marcată.
- Utilizarea flumazenil ca test diagnostic pentru detectarea comei benzodiazepinice nu mai este acceptată în prezent, datorită riscului convulsiv şi de potenţare al efectului toxic ale altor posibile droguri co-ingerate.

Protocol de utilizare:

Injectare intravenoasă: **0,2 mg** diluat în clorură de sodiu 0,9%, sau dextroză 5%. Dacă nu se obţine nivelul de conştienţă dorit în 60 de secunde, se repetă **a doua doză de 0,3 mg** şi apoi **0,1 mg la 2-3 minute** până la doza totală de 3 mg într-o oră. **0,2 mg/oră (0,1-0,4 mg/h) p.i.v. în caz de reapariţie a somnului** (benzodiazepinele au durată de acţiune substanţial mai mare decât flumazenilul).

Contraindicaţii:

- co-ingestie de antidepresive triciclice, teofilină (pro-convulsivante) ;
- hipersensibilitate cunoscută la produs ;
- terapie benzodiazepinică cronică în doze mari ;
- pacienţi trataţi cu benzodiazepine pentru patologii cu risc vital (ex.: hipertensiune intracraniană, status epilepticus).

Precauţii:

- De preferinţă a se evita în timpul sarcinii.
- A se evita administrarea flumazenil în exces, de exemplu până la completa reversibilitate a efectelor benzodiazepinice. Pot apărea palpitaţii, anxietate, agitaţie, greaţă, uneori convulsii.
- Prezenţa tulburărilor de conducere la examenul ECG sugerează co-intoxicare cu alte droguri, posibil antidepresive triciclice, ceea ce impune reconsiderarea indicaţiei de utilizare a flumazenil-ului.
- La pacienţii aflaţi sub tratament benzodiazepinic cronic, administrarea i.v. rapidă poate determina apariţia unui sindrom de abstinenţă (agitaţie psiho-motorie, etc.). În această situaţie se poate administra Diazepam 5mg i.v.
- Dacă după 5 mg nu apare răspuns, cauza deprimării SNC este improbabil a fi cauzată de benzodiazepine.

Tratamentul situaţiilor speciale grave – secţia ATI:

1. În caz de colaps: reumplere vasculară - **soluţii macromoleculare**: Dextran **500-1000 ml**, până la restabilirea valorilor normale ale tensiunii arteriale.
2. În caz de hipotensiune persistentă: Dopaminã 10 μg/kg/min p.i.v.
3. În caz de semne de detresă vitală (insuficienţă respiratorie acută, colaps, şoc, comă < 7 GCS): **intubaţie oro-traheală (IOT) + ventilaţie mecanică.**
4. Tratamentul leziunilor asociate: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
5. Consult psihiatric, obligator în caz de tentativă de suicid.

DE REŢINUT!

1. Asocierea cu alcoolul etilic potenţează efectele deprimante ale benzodiazepinelor.
2. Tratamentul cu Flumazenil este periculos în caz de intoxicaţie mixtă (benzodiazepine şi alte medicamente).
3. Efectele zolpidenum-ului sunt antagonizate de flumazenil.

Bibliografie

1. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
2. Burns M. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. J Toxicol ClinToxicol 2001;39(1):1–14.
3. Cairns C. - Benzodiazepine overdose and withdrawal. In: Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 3rd ed. Mosby-Year Book; 1992:2684-2689.
4. Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol.* Mar 2000;3(1): 51-54.
5. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005
6. Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs.* 2003;17(5):
7. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.
8. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L. - Ghid de Toxicologie Clinică, Ed. Medicală, Almatea, Bucureşti, 1999.

INTOXICAŢIA CU BARBITURICE

Definiţie: Derivaţi ai acidului barbituric (rezultat din condensarea acidului malonic cu ureea), având acţiune sedativă, hipnotică sau anestezică generală, realizate prin deprimarea SNC.

Tabel 1. Clasificarea barbituricelor după durata de acţiune

Durată scurtă de acţiune - efect în maximum 20 minute, utilizate în preanestezie	**Durată medie de acţiune** - efect în 15-40 minute, persistent până la 6 h, utilizate în insomnii	**Durată lungă de acţiune** - efect după ore de la administrare, dar persistent > 16 h, folosite mai mult ca antiepileptice	**Barbiturice – combinaţii**
Ciclobarbitalum : *Ciclobarbital* compr. 200mg **Methohexitalum** : *Brevital* **Thiamylalum**: *Surital* **Thiopentalum**: *Pentothal* fiole 500 mg, 1g, adm. i.v. (efect în 20 s, persistă 20 min.)	**Amobarbitalum**: *Dormital, Amobarbital, Amital, Eunoctal,* compr. 100mg **Secobarbitalum**: *Seconal.* **Nembutal.**	**Phenobarbitalum**: *Fenobarbital* compr. 15mg, 100mg. **Mephobarbitalum**: *Mebaral.*	*Lauronil* (scopolamină bromhidrică 0,6mg şi fenobarbital 100mg). *Extraveral* (extract de valeriană 50mg, extract de Crataegus 30mg, fenobarbital 20mg).

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei –doza toxică aprox. 500mg:

Tentativă de suicid. Ingestie accidentală, în exces, pe fondul unei stări confuzive sau a toleranţei.

Pragul comatos (determinări serice):

- Fenobarbital – 80-150 mg/l (comă prelungită, 24-72h) [concentraţia terapeutică = 15-25mg/l].
- Ciclobarbital – 10-15 mg/l (comă de scurtă durată)

Mai periculoase sunt barbituricele cu acţiune rapidă sau medie care pot cauza depresii rapide ale funcţiilor vitale (**doza letală**: 1-3 g), faţă de cele cu acţiune lentă (**doza letală** 5-10 g).

Farmacocinetică

Absorbţia digestivă este mai rapidă pentru compuşii cu acţiune scurtă şi medie, având loc în special în stomac, unde pH-ul local o favorizează. Concentraţiile plasmatice maxime pentru fenobarbital se

ating la 8h (adulţi) sau 4h (copii). Compuşii lipofilici (efect scurt) penetrează rapid creierul şi alte ţesuturi. Epurare predominant prin metabolizare hepatică pentru compuşii cu efect scurt şi mediu, metabolizare hepatică şi 30% eliminare renală (metaboliţi activi) pentru cei cu efect lung.

Farmacodinamică

Barbituricele deprimă SNC prin facilitarea acţiunii inhibitorii a GABA (neuromediator inhibitor), blocarea receptorilor pentru glutamat (neuromediator excitator) şi deprimarea sistemului reticulat activator ascendent.

Barbituricele stimulează citocromul hepatic P-450 (creşte cantitatea), enzimele oxidative microzomale, glucuroniltransferaza şi alte enzime microzomale, având ca efect creşterea vitezei de metabolizare a unor medicamente (ex.: acenocumarol, estroprogestative, antidepresive triciclice, glucocorticoizi, chinidină, doxiciclină), compuşi fiziologici şi chiar a însăşi derivaţilor barbiturici.

Elemente de diagnostic:

Suspiciunea clinică:

1) **Anamneza** luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.
2) **Aspect general**: facies congestiv, transpiraţii abundente.
3) **Tulburări de conştienţă şi neuromotorii:**
   - ⇨ Faza iniţială, precomatoasă („**beţia barbiturică**"): aspect ebrios, vorbire incoerentă, confuzie mintală, incoordonare motorie, agitaţie, dezinhibiţie psiho-motorie, euforie, cefalee, greaţă, vomă, vertij, nistagmus. Alcoolul potenţează efectul toxic al barbituricelor.
   - ⇨ **Comă liniştită, profundă, prelungită, hipotonică, areflexie osteotendinoasă, reflex fotomotor păstrat, dar diminuat**, cu debut rapid şi durată redusă, după ingestia toxică de barbiturice hipnotice şi cu instalare progresivă în cazul fenobarbitalului.
4) **Tulburări respiratorii**: bradipnee (instalată rapid după ingestia de barbiturice hipnotice), poate progresa până la stop respirator; încărcare traheobronşică (eliminare dificilă a secreţiilor, risc de aspiraţie).
5) **Tulburări cardiovasculare şi renale**: hipotensiune, colaps (rar, ridică suspiciunea de co-ingestie de droguri), oligurie.
6) **Tulburări gastrointestinale**: diminuarea zgomotelor intestinale.
7) **Hipotermie** de cauză centrală (în special în caz de intoxicaţie cu fenobarbital).

8) **Modificări cutanate**: **leziuni buloase ale pielii** cu necroza glandelor sudoripare (palme şi genunchi), apărute la 24 de ore de la ingestie (**bromide**).

Confirmarea paraclinică:

- **Detecţia calitativă sau cantitativă** a barbituricelor în ser şi urină – importantă pentru diagnosticul pozitiv şi mai ales cel diferenţial.
- **Alcoolemia şi alte dozări toxicologice** – importante atât pentru diagnosticul diferenţial cât şi pentru aprecierea co-ingestiei de droguri.
- **ECG**: modificări variate nespecifice (ritm, conducere, repolarizare) – în caz de intoxicaţie severă. Monitorizare ECG în condiţiile co-ingestiei de antidepresive triciclice.
- **Teste biochimice de evaluare a afectării multisistemice**, cu importanţă în conducerea tratamentului şi diferenţierea toxicităţii barbiturice de alte tulburări metabolice: glicemie, electroliţi, uree, clearance de creatinină, transaminaze hepatice.
- **Teste biochimice de rabdomioliză** – apar în aproximativ 30% din intoxicaţiile cu barbiturice.
- **Radiografie toracică**: pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.
- **Determinarea gazelor sangvine** - cuantificarea hipoxiei şi acidozei metabolice.

Diagnostic diferenţial clinic

1. **Etilismul acut.** Confuzia diagnostică este posibilă în faza precomatoasă datorită tabloului clinic asemănător. Dezinhibiţia psihomotorie care apare în primele momente post ingestie este similară etilismului acut.
2. Hipoglicemie.
3. Hipotiroidism.
4. Intoxicaţii cu benzodiazepine, carbamazepină, clonidină, antidepresive triciclice, neuroleptice, alte sedativ-hipnotice.
5. Encefalopatie (encefalită), traumatism cranian.

Complicaţii

- Sdr. Mendelson. Pneumonie de aspiraţie cu pronostic infaust.
- Rabdomioliză şi insuficienţă renală acută.
- Colaps.
- Disfuncţie respiratorie gravă până la stop respirator.

- Hipotermie severă inductoare de tulburări de ritm maligne (la temperatură centrală sub 30 grade Celsius – risc crescut de fibrilaţie ventriculară).
- Complicaţii fetale severe (neuro-psihice) în caz de intoxicaţie la gravide (barbituricele traversează cu uşurinţă placenta).
- Comă prelungită şi deces.

Evoluţie. Prognostic

Sub tratament adecvat în mediu spitalicesc specializat, supravieţuirea fără sechele este de 98-99%. Concentraţiile plasmatice de peste 35ml/l pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune şi peste 90 ml/l pentru cele cu durată lungă sunt asociate cu un prognostic nefavorabil (cu excepţia utilizatorilor cronici de barbiturice).

Rata mortalităţii în absenţa asistenţei medicale specializate este în Europa de 10-30%. Decesul poate surveni după 1-8 zile de la ingestie şi instalarea comei, de obicei prin stop respirator, mai rar prin colaps.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului**:

Pre-spital:

1. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
2. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser glucozat 5% - de aşteptare. În caz de hipotensiune, soluţii macromoleculare şi cristaloide.
3. Oxigenoterapie pe mască. Dezobstrucţie oro-faringiană.
4. Intubaţie oro-traheală şi ventilaţie mecanică dacă pacientul prezintă: stare precomatoasă sau comatoasă, bradipnee severă sau semne de hipertensiune intracraniană.
5. Monitorizare cardio-vasculară: ECG, presiunea arterială.
6. Protecţie termică, termometrizare.
1. *Naloxone 2 mg i.v.*, dacă anamneza şi elementele clinice sunt neclare şi există suspiciunea intoxicaţiei sau co-ingestiei de opioizi.

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. Măsuri de protecţie termică şi reîncălzire după determinarea temperaturii rectale şi timpanale.
4. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului

- **Spălătura gastrică** – de preferat în prima oră post-ingestie.
- **Cărbune activat** - în primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Doza: *1g/kg* (aprox 50-75 g). Eventual repetare cu 0,5g/kg.
- **Diurezã osmoticã alcalinã** (6-8 l): Manitol 10%, Bicarbonat de sodiu 14 $^{0}/_{00}$ şi Glucoză 10% în părţi egale (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie şi 1,5 g KCl la fiecare 500 ml flacon de perfuzie). Se va administra zilnic un volum egal cu diureza + 800 ml. Atenţie la pH-ul seric – risc de alcaloză !
- **Hemodializă sau hemoperfuzie**. Indicaţii: rezistenţă la tratamentul suportiv, comă profundă, şoc, hipotermie severă, insuficienţă renală, edem pulmonar sau tendinţă la apnee, concentraţia serică a fenobarbitalului > 100mg/l. Hemoperfuzia este mai eficace comparativ cu hemodializa, dar este asociată unui risc mai mare de complicaţii.

5. Trofice cerebrale: Vit B1, B6, 3-6 f/zi. Piracetam 3-4 f/zi, i.v.. Doza maximă 12 fiole/zi.

II. **Tratamentul situaţiilor speciale grave – secţia ATI**

1. **În caz de colaps**: reumplere vasculară - **soluţii macromoleculare**: Dextran **500-1000 ml**, până la restabilirea valorilor normale ale tensiunii arteriale.
2. **În caz de hipotensiune persistentă**: Dopaminã 10 µg/kg/min p.i.v.
3. **În caz de semne de detresă vitală** (insuficienţă respiratorie acută, colaps, şoc, comă < 7 GCS): **intubaţie oro-traheală (IOT) + ventilaţie mecanică.**
4. **Tratamentul leziunilor asociate**: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
5. **Consultul psihiatric** este obligator în caz de tentativă de suicid.

DE REŢINUT!

1. Atenţie la coingestia de alcool etilic, datorită efectului sinergic al acestuia cu barbituricele şi datorită posibilei confuzii de diagnostic în fazele iniţiale ale intoxicaţiei.
2. Concentraţia plasmatică de barbiturice este utilă în stabilirea diagnosticului pozitiv şi deferenţial, în urmărirea evoluţiei sub tratament, dar nu reprezintă un element predictiv al duratei sau severităţii intoxicaţiei.
3. Tratamentul intoxicaţiei cu barbiturice este predominant suportiv.
4. Măsurile de decontaminare şi grăbirea eliminării toxicului se instituie după stabilizare hemodinamică şi respiratorie.

5. Diureza alcalină nu este necesară în caz de intoxicaţie cu barbiturice cu efect scurt.
6. Alcalinizarea urinii nu este efectivă în caz de kaliemie sub 4 mEq/l.

Bibliografie

1. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
2. Burns M. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. J Toxicol ClinToxicol 2001;39(1):1–14.
3. Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol.* Mar 2000;3(1): 51-54.
4. Olson KR(editor):Poisoning and Drug Overdose,5th ed.McGraw-Hill,2006.
5. Olson KR(editor):Poisoning and Drug Overdose,5th ed.McGraw-Hill,2006.
6. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005
7. Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs.* 2003;17(5):
8. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.
9. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L. - Ghid de Toxicologie Clinică, Ed. Medicală, Almatea, Bucureşti, 1999.

INTOXICAŢIA CU NEUROLEPTICE

Definiţie: Substanţe antipsihotice, care reduc starea de agitaţie psihicã, confuzie, deziluzie, autism, delir, halucinaţii, reduc agresivitatea şi impulsivitatea la pacienţii cu psihoze .

În doze mari, determinã instalarea somnolenţei sau a somnului fiziologic. Uneori sunt folosite pentru proprietăţile antiemetice, de control a sughiţului, sau antimigrenos.

Date despre toxic.

Medicamentele cuprinse în aceastã clasã sunt:

FENOTIAZINE, cuprinse în trei subclase:

- *Alifatice*: **Clorpromazina** (Largactil, Clordelazin draj. 25 mg, Plegomazin), Triflupromazina, **Levomepromazina** (compr. 25 mg sau 2 mg).
- *Piperidinice*: **Tioridazina** (draj. mitte 5 mg, draj. forte 50 mg), Periciazinã, Pipotiazinã.
- *Piperazinice*: Trifluoperazinã, Tioproperazinã (**Majeptil** compr. 10 mg), Flufenazinã, Perfenazinã.
- *Derivaţi fenotiazinici*: Prometazinã (**Romergan** draj. 30 mg).

TIOXANTENE: Clorprotixen

BUTIROFENONE: **Haloperidol** (sol. uz intern 2 mg/ml, flacon cu 20 ml), Frenactyl, Sedalande, Triperidol.

DERIVAŢI DE RAUWOLFIA:

- Alcaloizi cu acţiune preponderent nervos - centralã, neuroleptică şi hipotensivã: **Rezerpina** (Raunervil, Hiposerpil), Deserpidina, Rascinamina
- Alcaloizi cu acţiune preponderent perifericã neurosimpatoliticã: Raubazina
- Alcaloizi cu acţiune centralã şi perifericã de aceeaşi intensitate: Sirosingopina

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei – doza toxică este apropiată de cea terapeutică:

1. Tentativă de suicid.
2. Ingestie accidentalã, în exces, pe fondul unei stări confuzive, la pacienţii cu afecţiuni psihiatrice, aflaţi sub medicaţie cu aceste substanţe.
3. Ingestia accidentalã se poate produce la copii.

Rapel fiziopatologic

Farmacocinetică

Proprietăţile farmacocinetice ale neurolepticelor prezintă variaţii atât de la o substanţă la alta, cât şi de la un individ la altul. Absorbite digestiv, se leagă de proteinele plasmatice şi de membrane, acumulându-se în cantitate mare la nivelul SNC şi în alte ţesuturi bine vascularizate. Metabolizare hepatică lentă, rezultând compuşi oxidaţi activi, eliminaţi renal. „Acumularea în creier, timpul de înjumătăţire lung (10-40 h) şi metaboliţii activi, explică durata lungă a efectului".

Farmacodinamică

Acţiunea la nivelul SNC nu este identică pentru toate preparatele antipsihotice, dar în general, neurolepticele posedă în comun o serie de caracteristici farmacodinamice, clinice şi efecte toxice. Mecanismul intim de acţiune principal este reprezentat de ***antagonismul asupra neurotransmisiei dopaminergice centrale*** (la nivelul receptorilor D_2). Alte mecanisme: efect antagonist (pe receptor) *muscarinic, serotoninic, alfa$_1$ adrenergic şi H$_1$ histaminergic.*

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică:

1. **Anamneza** luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.
2. **Aspect general**: facies congestiv, tegumente uscate pacient hipoactiv.
3. **Tulburări de conştienţă şi neuromotorii:**
   - Somnolenţă, obnubilare până la comă, sau agitaţie, confuzie (sdr. anticolinergic).
   - Comă cu episoade agitaţie motorie, tremor, spasme musculare (semne extrapiramidale), rar convulsivă.
   - Tulburări neuromotorii – întotdeauna prezente, indiferent de tipul de neuroleptic, dar îmbrăcând diferite aspecte:
     a) **Reacţii distonice acute**: contracţii involuntare tonice ale limbii (protruzia sau devierea limbii), muşchilor mimicii, muşchilor extrinseci ai globilor oculari (crize oculogire), torticolis şi opistotonus, rar cu participarea musculaturii faringiene şi laringiene.
     b) **Acatisia** apare în aproximativ 20% din intoxicaţii. Se manifestă prin nelinişte motorie, cu tendinţă de mişcare continuă.

c) **Parkinsonism**: tremor, rigiditate musculară, bradikinezie. Mai frecvent la bătrâni şi femei. Cedează la medicaţia anticolinergică.

d) **Diskineziile tardive** reprezintă o eventualitate gravă a tratamentului cronic (peste 24 de luni) în doze mari cu neuroleptice, sau a intoxicaţiilor majore, fiind de cele mai multe ori ireversibile. Se manifestă prin mişcări involuntare, repetitive ale buzelor, limbii (mişcări de mestecare, grimase), membrelor (tulburări hiperkinetice coreoatetozice) şi orbicularului pleoapelor (mişcări rapide de clipit). Apar în special la femei în vârstă.

4. **Tulburări cardio-vasculare**: hipotensiune, în special ortostatică, aritmii, rar sincopă. Fenotiazinele prelungesc intervalul QT inducând tahicardii ventriculare tip torsada vârfurilor, sau pot alungii intervalul PR şi QRS, determinând blocuri. Hipotensiunea accentuată şi prelungită determină tahicardie reflexă. Alfa blocada fenotiazinelor determină priapism.
5. **Tulburări respiratorii**: depresie respiratorie, rar edem pulmonar sau sindrom de detresă respiratorie a adultului.
6. **Tulburări gastrointestinale şi urinare**: ileus, retenţie de urină (sdr. anticolinergic).
7. **Hipotermie** de cauză centrală.
8. **Modificări cutanate**: fotosensibilitate în intoxicaţiile cu fenotiazine.

Particularităţi toxoclinice pentru unele neuroleptice

1.Fenotiazinele

Clorpromazina (Largactil, Clordelazin, Plegomazin): doza toxică = 1,5 g, doza letală =3 g

Semne generale: greţuri, ameţeli, tulburări vizuale

Semne neurologice:

- Obnubilare, delir, confuzie.
- Spasme musculare, mişcări distonice, crize oculogire, convulsii.
- Parkinsonism (hipertonie, diskinezii).
- Coma hipotonică cu reflexe păstrate, dar cu mici perioade de agitaţie motorie, tremor, spasme musculare (semne extrapiramidale). Rar convulsii clonice.
- Hipotermie.
- Mioză.

Semne cardio-respiratorii:

- hTA până la colaps + tahicardie.
- Hipoventilaţie (respiraţie superficială frecventă, stertoroasă).

Levomepromazina: doza letală = 2 g

Coma se instalează mai rapid, iar complicaţiile respiratorii, termice şi mai ales cardiovasculare sunt mai frecvente.

Romergan – intoxicaţiile parcurg 3 stadii:

I. Sdr. de excitaţie cu convulsii generalizate, midriază, respiraţie amplă, stertoroasă.
II. Tulburări psihice: confuzie, delir, halucinaţii, agitaţie (≈ intox. atropinică).
III. Comă însoţită de tremurături musculare izolate.

Majeptil – colaps grav, depresie respiratorie importantă.

2.Alcaloizii din Rauwolfia

Doza toxică: semnele clinice de intoxicaţie pot apărea la doze imprevizibile.

Tabloul clinic – diagnostic pozitiv:

Doze mici şi medii:

- greţuri, diaree, sialoree;
- miozã;
- somnolenţă;
- accese hipertonice;
- hTA.

Doze mari:

- Confuzie
- Comă de lungă durată dar superficială (pacientul poate fi trezit la stimuli intenşi sau chiar liminari). Absenţa comei nu este un semn de mai micã gravitate !
- Tulburări cardiovasculare: Iniţial HTA apoi hTA importantă (rar şoc); bradicardie
- Vasodilataţie periferică (congestia conjunctivelor şi a feţei, uneori eritem generalizat).

Confirmarea paraclinică a intoxicaţiei cu neuroleptice

1. **Detecţia calitativă sau cantitativă** a neurolepticelor în ser şi urină (dar examenul toxicologic cantitativ este puţin util, pentru că nivelul seric al neurolepticelor nu se corelează cu severitatea clinică şi prognosticul intoxicaţiei). Alcoolemia şi alte dozări toxicologice sunt importante atât pentru diagnosticul diferenţial cât şi pentru aprecierea co-ingestiei de droguri.

2. **ECG** evidenţiază alungirea intervalului QT, blocuri atrio-ventriculare, aritmii. Monitorizarea ECG trebuie menţinută cel puţin în primele 6 ore de la ingestie (tulburările electrocardiografice apar în general în acest interval), dar obligatoriu continuă în condiţiile co-ingestiei de antidepresive triciclice.
3. **Teste biochimice** de evaluare a afectării multisistemice au importanţă în conducerea tratamentului şi diferenţierea toxicităţii neuroleptice de alte tulburări metabolice: glicemie, electroliţi, uree, acid uric, hemoleucogramă, clearance de creatinină, teste hepatice, mioglobinurie, CPK, teste de coagulare. Creatinfosfokinaza masiv crescută, hiperkaliemia şi hiperuricemia sunt urmarea contracţiilor musculare prelungite şi intense.
4. **Radiografia toracică** este necesară dacă depresia respiratorie este marcată sau pacientul este comatos, pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.
5. **Radiografia abdominală pe gol** poate fi utilă uneori (în primele ore, înainte de administrarea cărbunelui activat) în intoxicaţia cu fenotiazine (radioopace), pentru confirmarea diagnostică şi aprecierea dozei ingerate.
6. **Determinarea gazelor sangvine şi pulsoximetrie** în caz de depresie respiratorie majoră sau comă, pentru cuantificarea hipoxiei şi acidozei metabolice.
7. În situaţii de diagnostic dificil, pentru excluderea unor patologii cu prezentare asemănătoare se pot efectua **computertomografie cerebrală fără contrast** (pacient comatos), **puncţie lombară** (meningită), sau **dozarea hormonilor tiroidieni** (tireotoxicoză).

Diagnostic diferenţial clinic

1. Delirium tremens.
2. Şoc termic de cauze ambientale.
3. Rabdomioliză de alte cauze.
4. Status epilepticus.
5. Meningită. Encefalită.
6. Intoxicaţii medicamentoase cu: antihistaminice, litiu, antidepresive triciclice, barbiturice, salicilaţi.
7. Tireotoxicoză.

Complicaţii:

- Sechele neurologice şi/sau cardiace.
- Sdr. Mendelson. Pneumonie de aspiraţie cu pronostic infaust.
- Rabdomioliză şi insuficienţă renală acută.

- Necroză hepatică acută.
- Aritmii cardiace severe, torsada vârfurilor.
- Colaps.
- Disfuncţie respiratorie gravă până la stop respirator.
- Coagulare intravasculară diseminată.
- Comă prelungită şi deces.

Evoluţie. Prognostic.

Marea majoritate a pacienţilor intoxicaţi cu neuroleptice şi trataţi corespunzător evoluează favorabil, fără sechele, la *restitutio ad integrum*. Pacienţii care rămân sau devin asimptomatici pentru cel puţin 6 h pot fi externaţi, după un consult psihiatric prealabil. Parkinsonismul, acatisia şi distonia dispar de obicei după remiterea episodului acut. **Diskineziile tardive sunt în general permanente**.

Riscul de deces este crescut în cazul apariţiei sindromului neuroleptic malign (20-30%); co-ingestiei de alte medicamente deprimante ale SNC (litiu, antidepresive triciclice, barbiturice); la copii sub 10 ani; în cazul aritmiilor ventriculare susţinute sau blocurilor severe şi hipotensiune prelungită şi severă.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului**

Pre-spital:

1. Transport cât mai rapid la spital datorită riscului vital important al intoxicaţiei cu neuroleptice.
2. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
3. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser fiziologic - de anticipare a hipotensiunii.
4. Oxigenoterapie pe mască. Dezobstrucţie oro-faringiană.
5. Intubaţie oro-traheală şi ventilaţie mecanică dacă pacientul prezintă: stare precomatoasă sau comatoasă, bradipnee severă sau semne de hipertensiune intracraniană.
6. Monitorizare cardio-vasculară: ECG, presiunea arterială.
7. Termometrizare.
8. Diazepam 5-10 mg i.v. în caz de convulsii.
9. Cărbune activat 1g/kgc (dacă este posibil).

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.

3. Nu există medicație antidot.
4. Măsuri de decontaminare și eliminare a toxicului:
   - ⇨ **Spălătura gastrică** – de preferat în prima oră post-ingestie, dar datorită proprietăților anticolinergice ale neurolepticelor, care deprimă motilitatea digestivă și deci evacuarea gastrică, spălătura gastrică este necesar a fi efectuată în ***primele 4 h postingestie***.
   - ⇨ **Cărbune activat – metoda de preferat**: în primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Doza: ***1g/kg*** (aprox 50-75 g), eventual repetare cu 0,5g/kg.
   - ⇨ Siropul de ipeca nu este recomandat pentru că neurolepticele posedă efect antiemetic.
   - ⇨ **Diurezã osmoticã**: Manitol 10%, și Glucoză 10% în părți egale (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie și 1,5 g KCl la fiecare 500 ml flacon de perfuzie). Se va administra zilnic un volum egal cu diureza + 800 ml.
   - ⇨ Hemodializa sau hemoperfuzia **nu** sunt indicate.
5. Trofice cerebrale: Vit B1, B6, 3-6 f/zi.

II. **Tratamentul situațiilor speciale grave – secția ATI**:

1. În caz de hipotensiune: Ser fiziologic 2000-3000 ml p.i.v.
2. În caz de semne de detresă vitală (insuficiență respiratorie acută, colaps, șoc, comă < 7 GCS):
   - **Intubație oro-traheală (IOT) + ventilație mecanică.**
   - Agenți presori: **norepinefrină,** de preferat epinefrinei sau dopaminei care pot induce hipotensiune, pentru că alfa blocada determinată de neuroleptice permite efectul beta agonist ne-antagonizat, vasodilatator al acestor agenți. Norepinefrină perfuzie i.v. 2-12 mcg/min, după corecția volemică.
3. Tratamentul torsadei vârfurilor: Sulfat de magneziu: a) bolus 2 g în 3-5 min. b) Se repetă bolusul de 2 g în caz de răspuns parțial după 10-15 min. c) Perfuzie 2-10 mg/min dacă torsada vârsurilor a încetat dar extrasistolele ventriculare sunt încă prezente. d) Pacing sau isoproterenol dacă torsada continuă.
4. Tratamentul convulsiilor – unul din următoarele preparate: Diazepam 5-10 mg i.v.; Fenobarbital 15-20 mg/kg i.v.; Midazolam 0,5-4 mg i.v. Diazepamul este de preferat datorită efectului rapid și de scurtă durată, dar toate preparatele menționate pot agrava hipotensiunea și depresia respiratorie.
5. Tratamentul hipertermiei din cadrul SINDROMULUI NEUROLEPTIC MALIGN:
   - Împachetări.

- Reechilibrare hidroelectroliticã.
- Prevenirea convulsiilor.
- **Dantrolene (Dantrium)** 2,5 mg/kg corp i.v., cu repetare la 6 ore pentru întreţinere, maxim 10 mg/kg. Majoritatea pacienţilor răspund la 400 mg/zi. Favorizează pătrunderea calciului în reticulul sarcoplasmic, inducând relaxarea musculară. Poate determina hepatotoxicitate, depresie respiratorie şi fotosenzitivitate.
- Bromocriptina (Parlodel) 2,5-15 mg per os, sau Amantadina. Agonist puternic al receptorilor dopaminici D2, în special de la nivelul corpului striat. Efect de anulare a blocadei dopaminergice exercitate de neuroleptice, dar acţionează lent, la câteva zile de la administrare.
- Apomorfina – câteva studii europene semnalează beneficiul terapeutic al utilizării acestei substanţe în caz de SNM, dar nu există încă un consens internaţional pe acest subiect.

6. Tratamentul leziunilor asociate: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
7. Consult psihiatric, obligator în caz de tentativă de suicid.

SINDROMUL NEUROLEPTIC MALIGN (SNM)

Consideraţii generale

Tetrada diagnostică clasică:

1. **Febră ;**
2. **Rigiditate musculară ;**
3. **Alterarea statusului mental ;**
4. **Disfuncţii vegetative.**

Consideraţii etiologice

Toate substanţele neuroleptice tipice sau atipice (proclorperazina, prometazina, clozapina, etc) pot induce sindromul neuroleptic malign. Neurolepticele puternice (haloperidol, flufenazina) sunt mai frecvent asociate cu SNM. Şi alte substanţe cu proprietăţi blocante dopaminergice (metoclopramida, litiu) pot produce SNM.

Fiziopatologie

Idiosincrazie la substanţele cu proprietăţi antagoniste asupra receptorilor D_2 dopaminergici din nigrostriat (explică rigiditatea, tremorul şi rabdomioliza) şi hipotalamus (explică hipertermia). Activarea

sau disfuncţia sistemului nervos vegetativ simpatic s-a dovedit a juca un rol important în patogeneza SNM.

Elemente de diagnostic

Clinice

Date anamnestice: tentativă de suicid, iniţierea tratamentului neuroleptic sau creşterea dozei. Apariţia SNM se produce în câteva ore în caz de intoxicaţii, dar poate avea o latenţă de 4-14 zile după iniţierea tratamentului neuroleptic (în 90% din cazuri apare în primele 10 zile).

Examene de laborator

- Examen toxicologic seric şi urinar.
- Creatinfosfokinaza serică crescută (peste x 3N).
- Leucocitoză.
- Acidoză metabolică.
- Mioglobinurie.
- Creşterea ureei serice şi a creatinemiei.
- Transaminaze serice crescute.
- Teste de coagulare (timpul de protrombină, timpul parţial de tromboplastină activată, nr. trombocite, fibrinogenemia) care atestă o coagulopatie de consum sau coagulare intravasculară diseminată (CID).

Diagnostic pozitiv – **criteriile CAROFF:**

(1) Tratament cu substanţe neuroleptice:
- în ultimele 7 zile pentru agenţii orali;
- în ultimele 2-4 săptămâni, pentru formele retard;

(2) Febră ≥ 38°C (poate avea debut întârziat).

(3) Rigiditate musculară.

(4) 5 sau mai multe din următoarele situaţii patologice:
- modificări ale statusului mental;
- tahicardie;
- hipertensiune sau hipotensiune;
- tahipnee sau hipoxie;
- diaforeză (transpiraţii excesive) sau sialoree;
- tremor;
- incontinenţă sfincteriană;
- creatin - fosfokinaza (CPK) crescută sau mioglobinurie;
- leucocitoză;
- acidoză metabolică;

(5) Excluderea altor afecţiuni sistemice sau neuropsihiatrice induse de medicamente sau droguri.

Complicaţii
- Rabdomioliză.
- Pneumonie de aspiraţie.
- Necroză hepatică (indusă de hipertermia prelungită)
- Insuficienţă renală acută.
- Depresie respiratorie.
- Aritmii.
- Coagulare intravasculară diseminată.
- Status epilepticus.
- Deces prin insuficienţă respiratorie, colaps, insuficienţă renală (mioglobinurie), aritmii sau CID.

Diagnostic diferenţial
- Sindromul toxic serotoninergic (nu prezintă rigiditate musculară).
- Sindromul toxic anticolinergic.
- Sindromul toxic simpatomimetic.
- Meningită, encefalită.
- Accident vascular cerebral.
- Şoc termic.
- Delirium tremens.

Tratament- Vezi tratamentul intoxicaţiei cu neuroleptice.

DE REŢINUT!
1. Intoxicaţiile cu neuroleptice comportă în primul rând riscul accidentelor cardiovasculare şi a apariţiei SNM.
2. Asocierea cu alcoolul etilic sau barbiturice, potenţează efectul deprimant central şi cardio-respirator al neurolepticelor.

Bibliografie

1. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. Apr 2004;65(4):464-70.
2. Bhanushali MJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin*. May 2004;22(2):389-411.
3. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.

4. Burns M. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. J Toxicol ClinToxicol 2001;39(1):1–14.
5. Capel MM, Colbridge MG, Henry JA. Overdose profiles of new antipsychotic agents. *Int J Neuropsychopharmacol.* Mar 2000;3(1): 51-54.
6. Carbone J.R. - The neuroleptic malignant and serotonin syndromes. Emerg Med Clin North Am 2000; 18(2): 317-325.
7. Reulbach U, Dutsch C, Biermann T, Sperling W, Thuerauf N, Kornhuber J, et al. Managing an effective treatment for neuroleptic malignant syndrome. *Crit Care.* 2007;11(1):R4.
8. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005
9. Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs.* 2003;17(5):
10. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.
11. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L. - Ghid de Toxicologie Clinică, Ed. Medicală, Almatea, Bucureşti, 1999.

INTOXICAŢIA CU ANTIDEPRESIVE TRICICLICE (ADT)

ADT sunt substanţe psihotrope folosite în tratamentul stărilor depresive endogene şi reactive, enurezis nocturn la copii, durerea cu caracter cronic, precum şi pentru proprietăţile anticolinergice ale unora dintre ele. Acţiunea sedativă este asemănătoare fenotiazinelor dar mai intensă decât a benzodiazepinelor.

Date despre toxic.

Principalele medicamentele cuprinse în această clasă:

- *Antidepresive triciclice:*
  - ***AMITRIPTILINA*** draj. 25 mg, flacon cu 50 buc.
  - ***IMIPRAMINA*** (Tofranil, Antideprin) draj. 25 mg, flac. cu 50 buc.
  - Clomipramina (Afranil) draj. 10 mg şi 25 mg.
  - Trimipramina (Sapilent) compr. 25 mg sau 100mg, flacon cu 50 bc
  - Desipramina.
  - Lofepramina.
  - Amoxapina.
  - Nortriptilina draj. 10 mg, flacon cu 30 buc.
  - Doxepina (Doxepin) draj. 25 mg.
- *Antidepresive tetraciclice:*
  - Maprotilina (Ludiomil) compr. filmate 25 mg sau 75 mg, flacon cu 20 buc.
  - Mianserina (Miansan) draj. 10 mg sau 30 mg, cutii cu 20, 50 sau 100 buc.

Circumstanţe de apariţie a intoxicaţiei.

- Tentativă de suicid – majoritatea cazurilor.
- Supradozaj la pacienţii adulţi care folosesc ADT pentru tratamentul depresiei sau durerii (dozele terapeutice sunt între 2 şi 4 mg/kg/zi.)
- Ingestie accidentală la copii (50 mg ADT la un copil de 10 kg poate fi letal !).
- Supradozaj la copiii trataţi cu ADT pentru enurezis.

Dozele letale sunt peste 10-15 mg/kg.

Rapel fiziopatologic

Absorbţie digestivă lentă. Concentraţiile plasmatice maxime apar la 2-6 ore de la ingestie. Circulă legate de proteinele plasmatice în proporţie de peste 90%. Fixare preferenţială în ţesuturile bine vascularizate. Metabolizare hepatică importantă (la primul pasaj) şi secundar eliminare renală.

Efecte toxoclinice

ADT influenţează activitatea *sistemului nervos central, cardiovascular, pulmonar şi gastrointestinal.*

La nivelul SNC ADT **blochează recaptarea presinaptică a unor neurotransmiţători** (noradrenalina, dopamina şi serotonina), central, dar şi la nivelul ganglionilor vegetativi. Blocarea recaptării noradrenalinei permite acţiunea prelungită a acesteia pe receptor, ceea ce explică tahicardia şi hipertensiunea iniţială. Dacă efectul blocant continuă, are loc epuizarea rezervelor de noradrenalină presinaptice, având ca rezultat hipotensiune refractară şi bradicardie. Blochează receptorii muscarinici **(efect anticolinergic)**, H_1-histaminici şi GABA, , rezultând o stare de excitaţie urmată de confuzie, halucinaţii, delir, ataxie şi comă.

La nivel cardiac şi vascular, dozele toxice produc **efecte *chinidin-like*** (clasa I_A): **blocarea canalelor rapide de sodiu** din miocardul excitoconductor His-Purkinje şi miocitele ventriculare, ceea ce conduce la încetinirea conducerii şi depolarizării miocardice – faza 0 (risc de aritmii, blocuri, alungirea QRS). **Încetinirea repolarizării** – faza 3, la nivelul miocitelor His-Purkinje, ceea ce determină alungirea intervalului QT. **Blocarea depolarizării spontane** – faza 4, la nivelul celulelor His-Purkinje, cu efect inhibitor asupra automatismului ventricular. **Blocarea canalelor de calciu voltaj-dependente de tip L**, având ca rezultat căderea inotropismului şi dromotropismului. **Blocarea receptorilor muscarinici** cardiaci, inducând tahicardie. **Acţiune alfa$_1$-adrenergic blocantă la nivel vascular** ce determină vasodilataţie şi hipotensiune severă.

La nivel gastrointestinal, acţiunea **anticolinergică** are ca efect încetinirea motilităţii digestive, întârzierea evacuării gastrice şi în general, tranzit încetinit.

La nivel pulmonar, dozele toxice pot provoca, **edem şi sindrom de detresă respiratorie a adultului.**

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică – *iniţial sindrom anticolinergic, apoi hipotensiune, delir, aritmii, blocuri, depresie respiratorie şi comă.*

Anamneza luată de la pacient sau anturaj. Descoperirea ambalajelor goale de medicament.

Sindromul anticolinergic precoce (predomină în intoxicaţiile minore):

- Facies vultuos, uscăciunea gurii.
- Midriază bilaterală slab reactivă.
- Tahicardie sinusală.
- Hipertermie.

- Glob vezical.
- Scăderea motilității digestive.
- Encefalopatie anticolinergică (agitație, vorbire nesigură, sacadată, tremurături fine ale extremităților, delir, halucinații).

Tulburări de conștiență și neuromotorii (predomină în intoxicațiile majore):

- Agitație inițială, apoi letargie, delir, halucinații.
- Mioclonii.
- **Convulsii** (10-25% din intoxicații) până la status epilepticus (mai ales la maprotilină)
- **Sindrom piramidal** (hipertonie, ROT exagerate, Babinski pozitiv)
- **Comă** (de obicei cu păstrarea răspunsului la durere) 24-36 ore, apoi agitație psiho-motorie, tresăriri musculare, halucinații vizuale sau auditive (sdr. anticolinergic central).

Semne cardio-vasculare (la doze peste 1 g, sunt toxice miocardice directe):

- Intoxicație medie = sdr. hiperkinetic (tahicardie, hipertensiune arterială).
- Intoxicație masivă: **Deprimarea contractilității miocardice.** Vasodilatație arterială → **hTA** până la **colaps** sau stare de șoc. **Aritmii severe. Bradicardie sau blocuri.**

Semne respiratorii: depresie respiratorie moderată, posibilă aspirație bronșică.

Tulburări acido-bazice: acidoză respiratorie , apoi metabolică.

** În caz de asociere cu somniferele și tranchilizantele apare o **comă profundă, fără manifestări convulsive și piramidale**, dar cu risc de prăbușire respiratorie și tulburări cardiace grave.*

Confirmarea paraclinică

1. **Evidențierea calitativă urinară sau serică a ADT**, în special atunci când datele anamnestice lipsesc sau pentru diferențierea de alte intoxicații, clinic asemănătoare (acetaminofen, salicilați). Dozarea cantitativă este puțin utilă, pentru că nivelul seric al ADT nu se corelează cu gravitatea clinică și mai ales cu evoluția și prognosticul intoxicației.

2. **ECG** – cel mai important test cu valoare diagnostică și prognostică (*tulburările electrice preced tulburările hemodinamice*):

- **Tahicardie sinusală** > 120/min (sau **bradiaritmie** cu complexe largi ce precede asistola !)
- **Tulburări de repolarizare** (constant prezente): alungirea QT, inversarea T, subdenivelări ST ce pot mima infarct miocardic sau sdr. Brugada.

- **Blocuri atrio-ventriculare.**
- **Tulburări de conducere intraventriculară**: **QRS > 0,12** +/- aspect de bloc de ramură (situaţiile cele mai frecvente).
- **Tulburări de ritm ventriculare:** torsada vârfurilor (rar).

* *Aspectele electrocardiografice s-au dovedit a fi predictive pentru evoluţia clinică şi ghidează abordarea terapeutică a intoxicaţiei cu ADT:*

a) Durata QRS de 100 ms este referenţial evolutivo-terapeutic pentru intoxicaţiile cu ADT:
   - QRS < 100 ms are semnificaţia unui risc redus de tulburări disritmice miocardice.
   - QRS > 100 ms = risc moderat.
   - QRS > 160 ms = risc crescut
b) Amplitudinea undei R peste 3 mm în aVR este unul din semnele cele mai precoce de posibile tulburări de conducere în intoxicaţiile cu ADT.
c) Raportul R/S > 0,7 în aVR este întâlnit frecvent la pacienţii cu convulsii şi aritmii.
d) Axa QRS deviată la dreapta este frecvent întâlnită in intoxicaţiile cu ADT.

3. Teste de investigare a statusului acido-bazic: ionograma serică, cu importanţă atât pentru documentarea acidozei (gaura anionică), cât şi pentru conducerea tratamentului; pH-ul seric.

4. Teste biochimice de evaluare a afectării multisistemice, cu importanţă în conducerea tratamentului şi diferenţierea toxicităţii ADT de alte tulburări metabolice: glicemie, uree, hemoleucogramă, clearance de creatinină, teste hepatice.

5. Radiografie toracică: dacă depresia respiratorie este marcată sau pacientul este comatos, pentru a evalua o eventuală aspiraţie traheo-bronşică.

6. Determinarea gazelor sangvine şi pulsoximetrie în caz de depresie respiratorie majoră sau comă, pentru cuantificarea hipoxiei, acidozei metabolice, monitorizare şi pentru conducerea tratamentului.

Diagnostic diferenţial

- Intoxicaţii cu semne similare clinice (anorexigene, IMAO, litiu) şi EKG (digitală, betablocante, chinidină, blocanţi de calciu).
- Delirium tremens.
- Sindrom neuroleptic malign.
- Blocuri de altă etiologie.
- Hipoglicemie.
- Accident vascular cerebral.

- Comă de altă etiologie toxică (antihistamine, anticolinergice, carbamazepină, IMAO, HIN) sau metabolică.

Complicaţii:
- Tulburări neurologice majore, sechelare.
- Aritmii severe cu potenţial letal.
- Deces de obicei din cauze cardiovasculare.

Evoluţie. Pronostic

Tabloul clinic debutează la aproximativ 4 ore (2-6) de la ingestie. În general, alungirea QRS se menţine 12-18 h, dar poate ajunge şi până la 3 zile ! Riscul cardiovascular major rămâne prezent şi după ieşirea din comă. Agenţii de primă generaţie (amitriptilina, imipramina sau desipramina) sunt mai frecvent asociaţi cu intoxicaţii letale. Mortalitate foarte ridicată (70%) în cazul intoxicaţiilor voluntare care nu beneficiază de asistenţă toxicologică de urgenţă.

Monitorizarea electrică continuă este obligatorie la toţi pacienţii cu QRS peste 100 ms, la cei cu tentativă de suicid, sau când epurarea digestivă nu a fost efectuată.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului**:

Pre-spital:

1. Transport cât mai rapid la spital datorită riscului vital important al intoxicaţiei cu ADT.
2. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
3. Acces venos periferic şi perfuzie cu ser fiziologic - de anticipare a hipotensiunii.
4. Perfuzie intravenoasă cu bicarbonat de sodiu în caz de aritmii.
5. Monitorizare ECG cu măsurarea duratei QRS. Monitorizarea presiunii arteriale.
6. Dezobstrucţie oro-faringiană.
7. Oxigenoterapie pe mască.
8. Intubaţie oro-traheală şi *hiperventilaţie* mecanică ($PaCO_2$ ţintă este 30 mm Hg) dacă pacientul prezintă: stare precomatoasă, comatoasă, sau alterarea marcată a statusului mental. Benzodiazepinele sunt de preferat pentru inducţie (barbituricele potenţează hipotensiunea).
9. Termometrizare. Protecţie termică.
10. Diazepam 5-10 mg i.v. în caz de convulsii.
11. Cărbune activat 1g/kgc (dacă este posibil).

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. **Nu există medicaţie antidot.**
4. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului:
   - ⇨ Spălătura gastrică – optim în primele 2 ore post-ingestie, dar este necesar a fi efectuată în primele 12h postingestie.
   - ⇨ Cărbune activat – metoda de preferat: În primele 4h după ingestie, sau pacient simptomatic. Întotdeauna după spălătura gastrică atunci când aceasta se realizează. Doza: *1g/kg* (aprox 50-75 g), eventual repetare cu 0,5g/kg. 50 g cărbune activat reduce absorbţia a 75 mg amitriptilină cu 99% când este administrat la 5 min de la ingestie. Se poate repeta după 2-6 ore.
   - ⇨ Emetizante - cu precauţii (risc de convulsii !): sirop Ipeca 30 ml (efect la 15-30 min). Doza se repetă dacă vărsătura nu apare în 30 min; apă cu sare.
   - ⇨ Diureză osmotică: Manitol 20% 500 ml (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie). Diureza forţată este puţin eficientă în intoxicaţiile cu ADT.
   - ⇨ Purgative (contraindicate în insuficienţa renală): 30 g sulfat de sodiu; 250 ml manitol 20%; sulfat de magneziu 15-20 g sol. 10%; sorbitol 2g/kg corp/doză.
   - ⇨ Hemodializa sau hemoperfuzia nu sunt eficiente şi nu sunt indicate datorită cantităţii reduse de ADT libere în ser.
5. Trofice cerebrale: Vit B1, B6, 3-6 f/zi.

II. **Tratamentul situaţiilor speciale grave – secţia ATI**:

1) În caz de hipotensiune: ser fiziologic 2000-3000 ml p.i.v.
   Bicarbonatul de sodiu (scade cardiotoxicitatea ADT, înlăturând bradiaritmiile, ectopia ventriculară, hipotensiunea, blocurile): iniţial 50 ml soluţie 8,4% în 5 minute, cu repetare după 10-15 minute. Administrarea ulterioară necesită control de laborator.
   Precauţii:
   - Kaliemia > 4 mEq/l, deoarece alcalinizarea urinii nu apare în prezenţa hipokaliemiei.
   - Poate determina alcaloză, hipokaliemie, hipocalcemie, sau hipernatremie, în special la pacienţii cirotici, în caz de insuficienţă renală, edeme sau tratament cortizonic.
   - Administrarea paravenoasă determină necroză locală.

2) În caz de semne de detresă vitală (insuficiență respiratorie acută, colaps, șoc, comă < 7 GCS):
   - **Intubație oro-traheală (IOT) + ventilație mecanică.** $PaCO_2$ țintă este 30 mm Hg.
   - **Reumplere vasculară** (***soluții macromoleculare***: Dextran) **500-1000 ml**, până la restabilirea valorilor normale ale tensiunii arteriale. Alte soluții de înlocuire: Plasma proaspătă congelată, Preparate de albumină umană, Ser fiziologic 0,9%, Ringer lactat. Administrare sub controlul PVC.
   - În caz de colaps rezistent la bicarbonat și reumplere vasculară se apelează la agenți vasopresori: *Norepinefrină* 0,05-0,15 μg/kg/min p.i.v. (se începe cu doza minimă și se crește progresiv în funcție de efect). *Dopamină* 10 μg/kg/min p.i.v.
3) Tratamentul aritmiilor:
   - Alcalinizarea serică (bicarbonat de sodiu i.v.) este cea mai eficientă măsură terapeutică și de aceea reprezintă prima linie terapeutică.
   - Agenții farmacologici de a doua și a treia intenție sunt lidocaina, respectiv tosilatul de bretiliu.
     - *Lidocaina* 1,5 mg/kg bolus lent i.v în 2-3 min. Se poate repeta după 5 minute, apoi p.i.v. 1-4 mg/min, maxim 2g/zi. De evitat în caz de sdr. WPW, blocuri AV, sau blocuri de ramură dacă pacientul nu este protejat prin pacing artificial.
     - Tosilatul de bretiliu *5 mg/kg i.v., cu repetare la fiecare 5 minute până la maxim 30-35 mg/kg. Poate induce modificări tensionale sau vomă.*
   - În caz de **torsada vârfurilor**: Sulfat de magneziu: a) bolus 2 g în 3-5 min. b) Se repetă bolusul de 2 g în caz de răspuns parțial după 10-15 min. c) Perfuzie 2-10 mg/min dacă torsada vârsurilor a încetat dar extrasistolele ventriculare sunt încă prezente. d) Pacing sau isoproterenol dacă torsada continuă.
4) Tratamentul convulsiilor – unul din următoarele preparate:
   - Diazepam 5-10 mg i.v. cu posibilă repetare după 15 minute, până la maxim 30 mg.
   - Fenobarbital 120 mg i.v. în 10 minute, apoi 5 mg/min. p.i.v., până la maxim 500 mg/zi.
   - Midazolam 0,2 mg/kg i.v. bolus, apoi 0,1-0,4 mg/kg/h p.i.v. (după intubare și tratament vasopresor). Se poate administra și intramuscular: 10-15 mg.

Diazepamul este de preferat datorită efectului rapid şi de scurtă durată, dar toate preparatele menţionate pot agrava hipotensiunea şi depresia respiratorie.

5) În caz de stare comatoasă prelungită se iniţiază tratamentul de prevenire al tromboembolismului pulmonar (3-5 zile): Heparină 1f la 6 ore sau Clexane 40 mg, s.c.
6) Tratamentul leziunilor asociate: venesecţii, fracturi, echimoze, plăgi profunde, etc.
7) **Consult psihiatric**, obligator în caz de tentativă de suicid.

DE REŢINUT!

1. Administrarea antiaritmicelor este contraindicată înaintea apariţiei semnelor de debit cardiac scăzut şi trebuie precedată de corectarea acidozei şi hipoxiei.
2. Procainamida, chinidina, beta-blocantele şi calciu-blocantele sunt contraindicate în disritmiile toxice prin ADT.
3. Bicarbonatul de sodiu este obligatoriu de administrat în caz de QRS > 100 ms, acidoză (pH <7), stop cardiac sau aritmii ventriculare.
4. Riscul cardiac persistă mai multe zile după ieşirea din comă (până la 5 zile).
5. Sdr. anticolinergic are o mare valoare de diagnostic, dar prognosticul este determinat de sindromul cardiovascular (intoxicaţia cu ADT = urgenţă cardio-toxicologică).
6. Uneori intoxicaţia cu ADT determină un sindrom serotoninergic (descris de Sternbach în 1991), în special în asociere cu inhibitori de mono-amin oxidază (IMAO) şi inhibitori ai recaptării serotoninei (ISRS).

Bibliografie:

1. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
2. Danel V. - Intoxications medicamenteuses: nouveautes en toxicologie: Conferances d'actualisation SFAR 1998.
3. Liebelt E.L., Ulrich A., Francis P.D., Woolf A - Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. Crit Care Med 1997; 25(10): 1721-1726.
4. Liebelt EL, Francis PD. Cyclic antidepressants. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 2002.
5. Martin T.G. - Serotonin syndrome, Ann Emerg Med 1996 (28) 520-526.
6. McCabe J.L., Cobaugh D.J., Menegazzi J.J., Fata J. - Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of

hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. Ann Emerg Med 1998; 32(3 Pt 1): 329-333.
7. Mehta NJ et al: Tricyclic antidepressant overdose and electrocardiographic changes. J Emerg Med 2000;18:463. (Case report and discussion of ECG changes in tricyclic antidepressant overdose.) [PMID: 10802426]
8. Monteban-Kooistra WE, van den Berg MP, Tulleken JE. Brugada electrocardiographic pattern elicited by cyclic antidepressants overdose. *Intensive Care Med.* Feb 2006;32(2):281-5.
9. O'Connor N, Greene S, Dargan P, Wyncoll D, Jones A. Prolonged clinical effects in modified-release amitriptyline poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(1):77-80.
10. Seger DL, Hantsch C, Zavoral T, Wrenn K. Variability of recommendations for serum alkalinization in tricyclic antidepressant overdose: a survey of U.S. Poison Center medical directors. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(4):331-8.
11. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005
12. Şorodoc L., Frasin M., Benchea Beatrice, Ciuhodaru T., Zaharia Ileana – Consideraţii asupra sindromului serotoninergic pornind de la un caz de intoxicaţie polimedicamentoasă, Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2002 – vol. 106, nr. 2.
13. Taboulet P., Michard F., Muszynski J. et al - Cardiovascular repercussions of seizures during cyclic antidepressant poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33(3): 205-211.
14. Thanacoody HK, Thomas SH. Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. *Toxicol Rev.* 2005;24(3):205-14.Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997, 85-89.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIDRAZIDA ACIDULUI IZONICOTINIC – IZONIAZIDĂ (HIN)

Intoxicaţie voluntară, rar accidentală, caracterizată prin afectare hepatică severă, convulsii, acidoză metabolică, până la comă convulsivantă.

Date despre toxic.

Izoniazida (HIN) este hidrazida acidului izonicotinic – bactericid cu acţiune selectivă şi intensă faţă de Mycobacterium tuberculosis, folosit din 1952 în tratamentul şi profilaxia tuberculozei. Se prezintă sub formă de tablete de 50 sau 100 mg (flacon cu 100 bucăţi).

Doza toxică la adult: >1,5 g, de obicei 2-3 g (20-30 tb.). Doza posibil letală > 6-10 g (100 tb.) (~ 200 mg/kg). Doza letală în lipsa tratamentului: >15 g.

Rapel fiziopatologic

Afectare hepatică (hepatită toxică) prin metabolitul său, acetilhidrazina, hepatotoxină puternică, obţinută prin N-acetilare hepatică. Dozele antituberculoase produc creşteri enzimatice la peste 10% din pacienţi, dar situaţiile grave, de hepatită clinică sau chiar deces prin insuficienţă hepatică sunt foarte rare.

Afectarea sistemului nervos – blochează transformarea acidului glutamic în GABA, prin cuplarea cu piridoxal-5-fosfat, forma activă a piridoxinei (vit.B6). Prin scăderea sintezei de GABA apar: convulsii, tulburări psihotice, nevrită optică, comă.

În asociere cu alcoolul produce reacţii de tip disulfiram, prin potenţarea indusă de alcool a degradării piridoxinei fosforilate.

Elemente de diagnostic

Suspiciunea clinică:

Date anamnestice de la pacient sau anturaj privind ingestia toxicului. Descoperirea ambalajelor goale de medicament. Primele simptome apar la 45 min., până la 2 ore de la ingestia dozei toxice.

Triada clinică: ***CONVULSII + RESPIRAŢIE ACIDOTICĂ + COMĂ*** este sugestivă pentru diagnostic.

Alte simptome şi semne clinice:

Tulburări digestive: greţuri, vărsături. În 5,76% din cazuri apare hepatită toxică cu aspect frust sau cu encefalopatie hepatică (hiperamoniemie, hipertransaminazemie).

Tulburări neurologice:

- Confuzie, vorbire incoerentă, ameţeli, cefalee, agitaţie psihomotorie.

- ROT exagerate, ataxie, midriază, nistagmus, hipertonie musculară.
- Convulsii tonico-clonice cu debut brusc, generalizate, refractare la tratamentul anticonvulsivant obişnuit.
- Comă convulsivantă (tonico-clonică), fără semne de focalizare.

Tulburări cardio-vasculare: tahicardie, HTA sau *hipotensiune până la colaps*.
Tulburări respiratorii: hipersecreţie bronşică, respiraţie acidotică.
Hipertermie.

Confirmarea paraclinică
- Dozarea serică a HIN este utilă doar pentru certificarea etiologiei intoxicaţiei, în caz de aspect clinic atipic, sau în situaţia co-ingestiei de HIN. Nu există o corelaţie exactă între nivelul seric al HIN şi severitatea intoxicaţiei, dar, în general, se poate afirma că 45 mg/l este pragul convulsivant, iar 90 mg/l cel comatos.
- Hiperglicemie (uneori > 3g/l), glicozurie, hiperlactacidemie.
- Hiatus anionic, **acidoză metabolică** – apare în comele cu crize convulsive repetate.
- TGP, TGO crescute.
- Hiperleucocitoză (20-30.000/ml). Anemie hemolitică se constată la cei cu deficite enzimatice eritrocitare latente în G-6-fosfat-dehidrogenază.

Diagnostic diferenţial

a) Alte come toxice convulsivante cu acidoză metabolică: organoclorate; stricnina; cianuri; antidepresive triciclice; etanol; salicilaţi; metanol; paraldehidă.
b) Alte come însoţite de acidoză metabolică şi/sau convulsii:
   - ⇒ ***epileptică*** (coma post-critică – antecedente cunoscute, precedată de aură);
   - ⇒ ***traumatică*** (semne de "marcă traumatică", prezenţa "intervalului liber", hemiplegie, midriază unilaterală, semnul Babinski, semne de HIC);
   - ⇒ ***prin hipertensiune intracraniană*** - CT cerebrală precizează diagnosticul;
   - ⇒ ***diabetică*** (halena de acetonă, sindromul de deshidratare, poliurie, glicemie > 400 mg/dl);
   - ⇒ ***uremică*** (halena de amoniac, sindrom de deshidratare, paloare teroasă, fenomene hemoragipare, valori mari ale ureei şi creatinemiei).

Complicaţii

- Pneumonie de aspiraţie.
- Status epilepticus.
- Tulburări neurologice sechelare, polinevrite.
- Hepatită cronică toxică.
- Colaps.
- Stop cardio-respirator.

Evoluţie

Majoritatea intoxicaţiilor uşoare şi medii recuperează fără sechele după 5-8 zile de tratament adecvat. La 10% din intoxicaţiile severe, pacienţii rămân cu sechele (polinevrite senzitive la membrele inferioare, parestezii rapid trecătoare, hepatită cronică toxică, tulburări psihice, amnezie – cu durată de zile/luni).

Deces în caz de intoxicaţii masive (< 7%), chiar la câteva ore de la ingestie, prin *status epilepticus* sau stop respirator urmat de stop cardiac.

Tratament

I. **Susţinerea funcţiilor organismului şi favorizarea eliminării toxicului:**

Pre-spital:

1. Determinare rapidă a glicemiei (one touch test).
2. Acces venos periferic şi perfuzie lentă cu ser fiziologic
3. Monitorizarea ECG şi a presiunii arteriale.
4. Dezobstrucţie oro-faringiană.
5. Oxigenoterapie pe mască.
6. Termometrizare.
7. **Piridoxină – vitamina B_6, i.v. „gram pentru gram" de HIN ingerat.**
8. Diazepam 5-10 mg i.v., repetat în caz de convulsii; se administrează doar în lipsa vitaminei B_6.
9. Cărbune activat 1g/kgc .

Spital-Clinica Toxicologică sau ATI:

1. Se continuă sau se iniţiază măsurile suportive şi de monitorizare din pre-spital.
2. Reluarea anamnezei şi a examinării clinice de detaliu.
3. Monitorizarea echilibrului acido-bazic, electrolitic, EKG, TA, funcţia hepatică, renală.
4. Pacienţii cu convulsii severe şi refractare la tratament, sau în caz de acidoză gravă, se internează în secţia ATI

5. ANTIDOT: ***Piridoxină – vitamina B_6.*** În doze egale cu toxicul ingerat, până la 5 g/zi (convulsii) – câte 500 mg i.v. odată, repetat la 15 minute, apoi 1 g/zi i.m. încă 5-7 zile. Vitamina B6 are efect anticonvulsivant, de corectare a acidozei şi a tulburărilor neurologice.
6. Se poate asocia Ca gluconic 10% i.v. lent 10-20 ml (x 2/zi).
7. Măsuri de decontaminare şi eliminare a toxicului:
   a. Spălătura gastrică – optim în primele 1-2 ore post-ingestie.
   b. Cărbune activat: Întotdeauna după spălătura gastrică atunci când aceasta se realizează. Doza: *1g/kg* (aprox 50-75 g) sau de zece ori cantitatea de HIN ingerată.
   c. Emetizantele sunt contraindicate: risc de convulsii !
   d. Diureză osmotică: Manitol 20% 500 ml (+ Furosemid 1-2 f în caz de oligurie).
   e. Hemodializa este indicată în condiţiile rezistenţei la tratamentul energic cu piridoxină. În general, puţine situaţii clinice necesită hemodializă.
8. Piracetam 3-4 f/zi, i.v.

II. **Tratamentul situaţiilor speciale grave**:

a. Pacientul convulsiv şi mai ales comatos trebuie intubat şi asistat ventilator.
b. Tratamentul convulsiilor necesită uneori asocierea la piridoxină şi a unui alt agent - **Diazepam 5-10 mg** i.v. repetat la 15 min, până la dispariţia convulsiilor (a nu se depăşi 30 mg). Midazolam (efect la 3 min. de la administrare) 0,5-4 mg, până la 10 mg i.v.
c. Tratamentul acidozei: Bicarbonat de Na 14 $^{0}/_{00}$.

DE REŢINUT!

1. Spălătura gastrică în caz de convulsii este periculoasă; se va realiza doar în primele 1-2 ore şi după intubaţie oro-traheală !
2. Corectarea acidozei metabolice este esenţială în tratament. Controlul convulsiilor cu piridoxină +/- anticonvulsivante de cele mai multe ori induce ameliorarea acidozei !
3. Necunoaşterea cantităţii de toxic ingerat, nu contraindică administrarea de doze mari de antidot !

Bibliografie:

1. Bologa C., Frasin M., Hurjui V., Lionte C., Petriş O., Şorodoc L. - Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, Iaşi, 1998.
2. Mechem C.C. - Toxicity, Isoniazid, www.eMedicine.com.
3. Morrow LE, Wear RE, Schuller D. Acute isoniazid toxicity and the need for adequate pyridoxine supplies. *Pharmacotherapy*. Oct 2006;26(10):1529-32.
4. Osborn H. - Antituberculous agents. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 5th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1994:627-638.
5. Popa G. - Vademecum de urgenţe medicale, ediţia a III-a, Ed. Polirom, Iaşi, 1996.
6. Romero J.A., Kuczler F.J. Jr - Isoniazid overdose: recognition and management. Am Fam Physician 1998; 57(4): 749-752.
7. Shah B.R., Santucci K., Sinert R., Steiner P. - Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. Pediatrics 1995; 95(5): 700-704.
8. Sullivan E.A., Geoffroy P., Weisman R. et al - Isoniazid poisonings in New York City. J Emerg Med 1998; 16(1): 57-59.
9. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005
10. Temmerman W., Dhondt A., Vandewoude K. - Acute isoniazid intoxication: seizures, acidosis and coma. Acta Clin Belg 1999; 54(4): 211-216.
11. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU SALICILAȚI

În grupul salicilaților se includ acidul salicilic și derivații săi: salicilatul de sodiu, salicilatul de metil, acidul acetilsalicilic și salicilamida. Acidul acetilsalicilic (Aspirina) și salicilații au fost și sunt încă mult utilizați în tratamentul diverselor afecțiuni reumatismale.

Aspirina este utilizată ca atare sau în diferite asocieri medicamentoase (analgezice, antiinflamatoare, antipiretice) și ca antiagregant plachetar.

Salicilatul de metil este conținut în preparate topice, de tipul Ben Gay. Salicilatul de metil pur conține 1,4 g salicilat/ml și 5 ml (o linguriță) din această soluție este potențial letală pentru un copil de 2 ani.

Date despre toxic. Doze toxice

- există variații individuale considerabile în ceea ce privește toxicitatea salicilaților;
- concentrații ale salicilatului de 35 mg/ 100 ml ser și mai mari sunt întotdeauna urmate de efecte toxice;
- severitatea potențială a unei doze de salicilați ingerate acut este apreciată astfel:
  - intoxicație minoră sau absentă: doze < 150mg/kg;
  - intoxicație ușoară-moderată: 150-300 mg/kg;
  - intoxicație severă: 301-500 mg/kg;
  - intoxicație potențial letală: > 500 mg/kg.
- se consideră că dozele toxice sunt la copii în jur de 480 mg/kg, iar la adult, doze de peste 500 mg/kg sunt potențial letale.

Rapel fiziopatologic

- salicilații se absorb foarte repede pe toate căile;
- căi de absorbție:
  - cutanată (salicilatul de metil) – absorbție foarte rapidă (apar urme de medicament în urină la 15 minute de la efectuarea fricțiunii);
  - digestivă (aspirina, salicilatul de sodiu)- viteza de absorbție depinde de:
    - gradul de golire a stomacului;
    - de forma ionizată sau neionizată a medicamentului (numai forma neionizată se absoarbe pe cale digestivă, aceasta existând doar în prezența pH-lui acid); după 30 minute de la ingestie, salicilații apar în sânge în concentrații apreciabile, iar concentrația maximă, după ingestia unei singure doze, este atinsă la 2 ore de la ingestie.

- în sânge, ionul salicilat circulă liber şi fixat de proteine, mai ales de albumine, în proporţie de 50%;
- distribuţie în toate ţesuturile şi lichidele corpului (concentraţii crescute au fost găsite în rinichi, ficat, miocard, plămâni şi mai puţin în sistemul nervos; la copil, concentraţiile din sistemul nervos sunt proporţional mai mari decât cele găsite la adulţi);
- traversează bariera placentară - mortalitatea perinatală este mai mare când mamele utilizează derivaţi ai acidului salicilic în cursul sarcinii;
- biotransformarea salicilaţilor - mai ales în ficat;
- eliminare - în principal pe cale renală şi în mică măsură prin salivă, bilă, fecale. Eliminarea renală începe la numai 15 minute după ingestie. Alcalinizarea urinii creşte eliminarea salicilaţilor liberi, fracţiunea difuzibilă şi toxică. De exemplu, la pH urinar 8, 80% din salicilaţi se excretă sub formă liberă.

Toxicitatea salicilaţilor asupra mucoasei gastroduodenale:

- scad sinteza de mucus gastric protector;
- cresc permeabilitatea mucoasei pentru ionii de hidrogen;
- acţiunea lor este potenţată de sărurile biliare şi de alcoolul etilic.

Toxicitatea asupra (SNC) şi centrului respirator

- efecte toxice nervoase directe (determinate de concentraţia toxicului în ţesutul cerebral) şi indirecte prin epuizarea rezervelor glucidice din creier, cu toate că glicemia este normală;
- efectele asupra centrului respirator sunt în funcţie de nivelul salicemiei:
  - ✓ polipnee şi hiperventilaţie - salicemia este 35 mg/100 ml ser;
  - ✓ polipnee şi dispnee severă - depăşeşte 50 mg/ 100 ml ser;
  - ✓ efectul depresor, cu hipoventilaţie şi acidoză respiratorie prin retenţie de CO_2 apare ulterior (deplasarea hidrogenului în spaţiul extracelular va genera în final acidoză sistemică).

Toxicitatea asupra metabolismelor

- în urma interferenţele ionilor de salicilaţi cu metabolismele carbohidraţilor, lipidelor, proteinelor şi energetic apar modificările:
  - ✓ acidoză metabolică;
  - ✓ cetoză;
  - ✓ creşterea nivelului de aminoacizi circulanţi şi aminoacidurie;
  - ✓ hipertermie;
  - ✓ lipoliză;
  - ✓ hipoglicemie

Toxicitatea respiratorie

- doze mari de salicilaţi pot provoca edem pulmonar de origine centrală (necardiogenic).

Toxicitatea asupra mecanismelor de coagulare

- inhibă agregarea plachetară;
- creşte activitatea fibrinolitică;
- creşte timpul de sângerare;
- hipoprotrombinemie (latentă şi redresabilă prin administrarea de vitamină K_1).

Alte efecte toxice

- efecte toxice foarte rare - proteinurie tranzitorie; hematurie microscopică; infiltraţia grasă a ficatului (în cazurile fatale) prin efect hepatotoxic direct.

Elemente de diagnostic clinic

Toxidromul salicilic - următoarele simptome şi semne clinice:

- **tinitus;**
- **greţuri, vărsături;**
- **febră;**
- **convulsii;**
- **comă;**
- **acidoză metabolică sau alcaloză respiratorie;**
- **hipoglicemie;**
- **hipokaliemie.**

Tabel 1. Manifestările clinice întâlnite în intoxicaţia acută cu salicilaţi

Manifestări respiratorii:	Tahipnee, respiraţie Küssmaul, edem pulmonar acut necardiogen, apnee, pneumonie de aspiraţie stop respirator.
Manifestări cardio-vasculare:	Tahicardie, aritmii (ex. tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară, extrasistolie ventriculară), asistolă, hipotensiune arterială şi degradare hemodinamică subită (secundară depresiei respiratorii).
Manifestări neurologice: *1. "Beţia salicilică"*	Cefalee, vertij, vâjâituri în urechi, surditate tranzitorie, scăderea acuităţii vizuale, ambliopie, fotofobie şi tremurături.
2. Encefalopatie (în formele severe) *3. Coma salicilică*	Letargie, agitaţie, delir însoţit de halucinaţii vizuale şi auditive, comă, fenomene reversibile sub tratament cu glucoză (glucoza cerebrală este scăzută).

(în intoxicaţiile severe cu salicilaţi) *4. Convulsiile*	Asociată cu agitaţie, halucinaţii, convulsii, tahipnee sau respiraţie Küssmaul. Pacienţii vor prezenta caracteristic transpiraţii şi fenomene hemoragipare cutanate (echimoze, purpură) sau mucoase (gingivoragii, hematemeză, melenă).
	Au semnificaţie de prognostic rezervat şi sunt explicate prin tulburările electrolitice, acido-bazice, hipoglicemie şi edemul cerebral.
Manifestări ale organelor de simţ:	Acufene, ototoxicitate, tinitus (când salicemia este > 30 mg/dl), surditate.
Manifestări digestive:	Greţuri, vărsături, dureri epigastrice, posibil hematemeză (prin procese iritative locale şi prin tulburări de coagulare). Se mai pot întâni perforaţii intestinale, pancreatită şi hepatită toxică (prin toxicitate cronică, rar acută – sindrom Reye).
Manifestări genitourinare:	Albuminurie, insuficienţă renală acută (complicaţie rară), secundară mai ales insuficienţei multisistemice din formele grave de intoxicaţie.
Manifestări cutanate:	Transpiraţii profuze, hipertermie, , dermatite de contact (în cazul aplicării preparatelor topice).
Manifestări hematologice:	Manifestări hemoragipare cutanate sau mucoase, coagulare intravasculară diseminată (în cadrul insuficienţei multisistemice secundară toxicităţii cronice a salicilaţilor).

Salicilatul de metil induce în intoxicaţia acută manifestări asemănătoare cu ale Aspirinei. Semnele de excitare centrală, hiperpneea intensă şi hiperpirexia sunt fenomenele care domină tabloul clinic. Mirosul medicamentului poate fi detectat în halena bolanvului, în urină sau lichidul de vărsătură.

Intoxicaţia cronică cu salicialţi

- apare insidios la pacienţii vârstnici (tratamente pe termen lung pentru artrite, pentru prevenirea accidentelor vasculare cerebrale sau coronariene);

- ingeră mai multe medicamente, din care, frecvent, mai multe conţin în compoziţie salicilaţi;
- au afecţiuni cardiace, pulmonare, hepatice, renale care împiedică sau întârzie metabolizarea salicilaţilor;
- intoxicaţia cronică este frecvent diagnosticată greşit drept demenţă, psihoză acută, encefalopatie, cetoacidoză alcoolică, sepsis.

Confirmarea paraclinică

1. **Teste sanguine obligatorii:**

- glicemie – hipoglicemie sau hiperglicemie;
- electroliţi – hipokaliemie, hiponatremie, hipocalcemie;
- calcularea găurii anionice – care este scăzută;
- rezerva alcalină, pH-ul sanguin – acidoză metabolică;
- gazele sanguine;
- creatinină, uree (repetate la fiecare 12 ore, până se obţine corecţia dezechilibrelor hidroelelctrolitice şi acidobazice);
- teste hepatice – citoliză hepatică;
- indicele de protrombină scăzut, timp de sângerare crescut;
- hemoleucogramă.

2. **Teste toxicologice**

- dozare *calitativă* - identificarea prezenţei salicilaţilor în urină (metoda colorimetrică Trinder, bazată pe reacţia ionului feric cu salicilatul) sau **testul cu clorură ferică** – se adaugă 1-2 picături de soluţie clorură ferică 10% în 1 ml de urină; dacă urina se colorează în roşu purpuriu testul este pozitiv şi semnifică prezenţa salicilaţilor.
- determinare *cantitativă* – metodele spectrofotometrice, gazcromatografice şi lichid cromatografică.
- determinarea salicilemiei, la *6 ore de la ingestie*, permite aprecierea severităţii intoxicaţiei: între 15-50 mg/dl – formă uşoară; 50-110 mg/dl – gravitate medie; peste 110-120 mg/dl – intoxicaţie severă.
- salicemia determinată sub 6 ore de la ingestie nu poate aprecia corect toxicitatea (nu s-a încheiat absorbţia salicilaţilor). În cazul intoxicaţiei cronice, salicemia este în jur de 30-40 mg/dl, însă formele clinice sunt frecvent grave.

3. **ECG** va evidenţia unde T aplatizate, prezenţa undelor U şi alungirea intervalului QT, care reflectă hipokaliemia, diversele aritmii.

4. **Explorări imagistice:**

- radiografie toracică la pacienţii cu forme severe de intoxicaţie, edem pulmonar sau hipoxemie;
- radiografie abdominală pe gol, ecografie abdominală, CT, endoscopie, pentru identificarea farmacobezoarilor de salicilaţi.

Diagnostic diferențial

Intoxicația acută moderat/severă trebuie diferențiată de:

- Alte intoxicații: etilenglicol, clor, hidrocarburi, fier, pesticide (organofosforice și carbamați), teofilină, cafeină;
- Cetoacidoza alcoolică;
- Sevraj la alcool, droguri;
- Afecțiuni respiratorii: astm, embolie pulmonară, plămân de șoc;
- Meningită, encefalită;
- Sindromul Reye.

Coma salicilică trebuie deosebită de:

- Alte come toxice însoțite de acidoză: metanol, etanol, toluen, hidrazidă, oxid de carbon, cianuri;
- Come metabolice însoțite de acidoză: cetoacidozică diabetică, hiperlactacidemică, uremică.

Trebuie făcut un diagnostic diferențial și între intoxicația acută și cronică cu salicilați, fiindcă la salicemii egale, intoxicația cronică este mai severă decât cea acută, datorită hiperventilației crescute, a deshidratării, stării de comă mai profundă și convulsiilor (o salicemie < 35 mg/dl în intoxicația acută nu determină simptome, pe când o salicemie de 35-50 mg/dl în intoxicația cronică produce acidoză sistemică).

Complicațiile sunt reprezentate de:

- colapsul cardiovascular
- insuficiența respiratorie
- convulsiile terminale
- edemul pulmonar acut
- insuficiența renală
- insuficiența organică multisistemică
- coagularea intravasculară diseminată
- stopul respirator.

Evoluție, prognostic

Evoluția este în general favorabilă sub tratament intensiv precoce instituit.

Mortalitatea în intoxicația cu salicilați citată în literatură este de 1%.

Tabel 2. Efectele toxictăţii acute şi cronice ale salicilaţilor

Intoxicaţie acută	Intoxicaţie cronică
- Adult tânăr - Intoxicaţie voluntară (suicid) - Mortalitate < 2% - Este utilă nomograma Done - Hemodializa are indicaţie la salicemii > 120 mg/dl la 6 ore - Administrare repetată de cărbune activat - Convulsiile – Diazepam - Edemul pulmonar – restricţie de fluide - Diureză cu manitol - Hemodializa, hemoperfuzia indicate pentru salicemii >100 mg/dl.	- Vârstnici sau copii mici - Supradozaj terapeutic - Mortalitate până la 25% - Nu este utilă nomograma Done - Confundată cu altă patologie: infarct miocardic, ischemie mezenterică, infecţii respiratorii, encefalopatie sau acidoză de etiologie necunoscută. - Edem pulmonar, edem cerebral - Sunt mai importante deshidratarea, simptomele nervos-centrale, acidoza metabolică (pH > 7,32), morbiditatea - Hemodializa indicată pentru salicemii > 60 mg/dl la vârstnici cu acidoză severă şi alterarea stării de conştienţă.

Tratament

În etapa prespital:

1. stabilizarea respiraţiei;
2. asigurarea libertăţii căilor aeriene;
3. linie venoasă şi asigurarea circulaţiei;
4. transport în poziţie laterală de securitate a pacienţilor inconştienţi.

În spital:

1. Internarea în terapie intensivă a pacienţilor cu simptome şi semne majore de intoxicaţie (neurologice, metabolice, cardio-pulmonare).
2. Internarea pentru supraveghere medicală a pacienţilor cu semne minore de intoxicaţie.
3. Se vor interna obligatoriu, indiferent de nivelul salicilemiei copiii şi vârstnicii, pacienţii cu intoxicaţie cronică cu salicilaţi şi cei care au ingerat preparate cu eliberare prelungită (retard).
4. În tratamentul intoxicaţiei acute cu salicilaţi tratamentul intensiv simptomatic şi suportiv trebuie imediat instituit.
5. **Nu există antidot.**

Tabel 3. Tratamentul în intoxicaţia acută cu salicilaţi

Stabilizare		**Decontaminare**	
1. rehidratarea;	soluţie glucoză şi salină, în cantităţi ce asigură un debit urinar de 100-200 ml/oră.	1.epurarea toxicului până la absorbţie;	-emeza în primele 60 minute de la ingestie; - cărbune activat 1 g/kg administrat repetat; -laxative polietilenglicol 2 l/oră; - clisme evacuatorii pentru preparatele retard.
2. corectarea deficitelor electrolitice;	corecţia hipopotasemiei - formula: *G corporală x 0,2 x nr. mEq/l necesari*; - la potasemie < 2,5 mEq/l se administrează 10-20 mEq/oră.		
3. corecţia acidozei;	- 1-2 mEq/ kg bicarbonat de sodiu.	2. epurarea toxicului după absorbţie;	- alcalinizarea urinii (pH urinar - 8-8,5)cu $NaHCO_3$ - hemodializa -la o salicemie de 100-120 mg% sau în convulsii. - hemoperfuzie.
4. edemul pulmonar necardiogenic;	- oxigen; - intubaţie şi ventilaţie cu presiune expiratorie pozitivă.		
5. tetania hipocalcemică;	- gluconat de calciu 5-10 ml i.v.		
6.hipoglicemia cerebrală;	- la toţi pacienţii deprimaţi se administrează 50 ml glucoză 50% sau 1 ml/kg, chiar dacă glicemia serică este normală.	3. tratament de susţinere	- aceleaşi măsuri ca la stabilizare; - monitorizarea funcţiilor perturbate.
7. convulsiile;	- simptomatic: Diazepam 5-10 mg i.v. - eliminarea salicilaţilor prin hemodializă.	4. combaterea tulburărilor de coagulare	- vitamină K 2,5-5 mg i.v. /zi
8. leziunile gastrice	- misoprostol, alcaline, sucralfat protejează mucoasa gastrică prin scăderea retrodifuziunii H^+; - IPP sau anti-H_2	5. combaterea hiperpirexiei	- împachetări, gheaţă, temperatură ambiantă scăzută.

6. Tratamentul constă în principal din evacuarea salicilaţilor din tubul digestiv şi prevenirea absorbţiei lor în continuare, corecţia dezechilibrelor hidroelectrolitice şi acidobazice şi mijloace de creştere a eliminării salicilaţilor (tabel 3).
7. Corecţia tulburărilor acido-bazice se va face la toţi pacienţii cu salicemie de peste 35 mg/dl.
8. Glicemia trebuie monitorizată atent. O hiperglicemie iniţială este urmată de hipoglicemie, care va agrava fenomenele neurologice ale acestor bolnavi. De notat că glicemia tisulară poate fi mai mică decât cea plasmatică.
9. Avantajele hemodializei la aceşti pacienţi sunt următoarele: creşte clearence-ul de eliminare al salicilaţilor, corectează atât dezechilibrele hidroelectrolitice, cât şi pe cele acidobazice. Hemodializa va fi indicată la toţi pacienţii cu manifestări severe ale intoxicaţiei (simptome neurologice persistente, edem pulmonar, insuficienţă renală), acidoză profundă refractară (deteriorare progresivă în ciuda tratamentului conservator i.v. cu $NaHCO_3$), pacienţi comatoşi sau cu manifestări de encefalopatie şi toxicitate cardiacă severă şi la pacienţii cu salicemii de peste 100 mg/dl în intoxicaţia acută sau 40-50 mg/dl în intoxicaţiile cronice.
10. Dializa peritoneală nu este la fel de eficientă ca hemodializa şi se va utiliza doar când aceasta din urmă nu este disponibilă. În acest caz, lichidul dializabil introdus intraperitoneal trebuie să conţină 5 % albumină, pentru a mări eliminarea salicilaţilor prin legare de proteine.
11. În cazul ingestiilor accidentale, cu doze < 150 mg/kg, pacienţii fără semne de intoxicaţie se vor putea externa după un interval de urmărire de 24 ore de la ingestie.

DE REŢINUT!

1. Intoxicaţia cu salicilaţi trebuie suspectată în faţa unui pacient cu acuze vagi şi simptome precum anxietate, tahipnee, agitaţie, delir, tinitus, sau care prezintă o combinaţie de alcaloză respiratorie cu acidoză metabolică.
2. Hipoglicemia trebuie căutată şi tratată la pacientul cu intoxicaţie salicilică, mai ales la copii.
3. Hiperventilarea unui pacient cu intoxicaţie salicilică intubat, pentru a preveni acidoza letală (înainte de intubare, pacientul hiperventilează singur).
4. Evitarea practicării spălăturii gastrice la domiciliu, dacă transportul la spital se poate face rapid.
5. Evitarea alcalinizării "oarbe".
6. Formele de Aspirină retard, pot da salicemii ridicate pe perioade îndelungate.

SINDROMUL REYE PRODUS DE SALICILAŢI

Sindromul encefalopatiei acute non-inflamatorii cu insuficienţă hepatică (descris în 1963 de R.D.K. Reye, în Australia şi câteva luni mai târziu, de G.M. Johnson în Statele Unite).

Rapel etiopatogenic

Aspirina, acizii valproic, adipic, benzoic, izovaleric, 3-mercaptopropionic şi 4-pentenoic sunt implicaţi în patogeneza sindromului Reye, bolii emetizante jamaicane şi alte afecţiuni înrudite toxic-induse. Aceste afecţiuni se caracterizează prin:

- Hiperamoniemie;
- Hipoglicemie;
- Steatoză microveziculară;
- Encefalopatie.

Sindromul Reye, rar întâlnit, poate apare la copiii mici, după un episod pseudo-gripal. Afecţiunea se mai numeşte "encefalopatia şi degenerarea grasă a viscerelor". Hipoglicemia face parte în 50% din cazuri din tabloul clinic. Prognosticul este în general fatal. În S.U.A., incidenţa sindromului Reye a diminuat după ce salicilaţii nu au mai fost utilizaţi în pediatrie.

Etiologic afecţiunea pare a fi dată de o tulburare metabolică multiplă declanşată de substanţe toxice (salicilaţi etc.) sau de diferite infecţii virale (în special virusul gripal B). Pentru acest motiv a fost interpretată ca o variantă a "bolii vărsăturilor jamaicane"(intoxicaţia hipoglicinică).

Morfopatologic se constată:

- degenerare grasă a muşchilor şi a organelor care conţin muşchi;
- steatoza microveziculară extinsă;
- în hepatocite se acumulează alte tipuri de grăsimi decât trigliceridele (AGL, colesterol, fosfolipide) sub formă de picături mici în lizozomii secundari;
- aspectul hepatocitelor este spumos, cu nucleul situat central;
- inflamaţia este discretă şi ocazional poate apare colestaza centrizonală, iar necroza poate fi minimă, mai ales în zona 1 acinară, sau dimpotrivă masivă;
- pot coexista acumulări lipidice în tubii renali şi ocazional în miocard, creier şi pancreas;
- la microscopia electronică se evidenţiază anomalii mitocondriale.

Diagnostic şi tratament

Clinic, boala se manifestă prin:

- Greaţă şi vărsături recurente severe;
- Febră;

- Alterarea stării de conştienţă până la comă (poate surveni prin hiperamoniemie, hipoglicemie sau edem cerebral);
- Convulsii;
- Sindrom hemoragipar;
- Hipotensiune arterială;
- Hipoglicemie;
- Insuficienţă renală;
- Lezare pancreatică.

Biochimic - creşterea moderată a transaminazelor, a bilirubinei, prelungirea timpului de protrombină. Când hipoglicemia este prezentă, insulinemia este scăzută, iar hormonul de creştere crescut. Glucagonul exogen nu creşte glicemia, iar prin biopsia hepatică se evidenţiază absenţa sau scăderea marcată a depozitelor glicogenice. Concentraţia plasmatică a unor aminoacizi suferă modificări importante.

Criteriile de diagnostic sunt:

- Encefalopatie acută non-inflamatorie, cu alterarea stării de conştienţă;
- Disfuncţie hepatică, cu biopsie care arată modificări steatozice sau creşteri de peste 3 ori valorile normale ale transaminazelor şi/sau amoniacului;
- Nu există o altă cauză a edemului cerebral sau a afectării hepatice;
- Examenul LCR cu 8 sau < 8 leucocite/mm^3;
- Biopsia cerebrală - edem cerebral fără inflamaţie perivasculară sau meningeală.

Tulburarea nu are tratament specific. Terapia este suportivă, de corecţie a anomaliilor metabolice, hipoglicemiei, hiperamoniemiei şi prevenirea sau controlul edemului cerebral.

Evoluţia este uneori fatală, chiar în absenţa necrozei hepatice.

Bibliografie

1. Curry S.C. – Salicylates, in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
2. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
3. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.

4. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
5. Kreplick L.W. – Toxicity, Salicilate from Emergency Medicine/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.6, 2001.
6. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.
7. Mogoş Ghe., Sitcai N. – Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament, vol.1, Ed. Medicală, 1988.
8. Ruskosky D., Schauben J., Kunisaki T. – Urinary Alkalinization Compared to Multidose Activated Charcoal for the Enhancement of Salicylate Elimination, Jacksonville Medicine, 6, July, 1998.
9. Sepulveda S., Sauvageon X., Jedrec J.P., Salamagne J.C., Richter F., Fuilla C., Tabuteau B., Julien H. – Ghid practic de medicină de urgenţă prespitalicească, versiunea în limba română sub egida Societăţii de Medicină de Urgenţă şi Catastrofă din România, Ed. LIBRA, p.227-293, 1995.
10. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005
11. Ulrich R.G., Bacon J.A., Brastetter D.G., Cramer C.T., Funk G.M., Hunt C.E., Petrella D.K., Sun E.L. – Induction of a hepatic toxic syndrome in the Dutch-belted rabbit by a quinoxalinone anxiolytic, Toxicology, 98: 1-3, 187-98, 1995.
12. Voicu V., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
13. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
14. Weiner Debra L. – Reye Syndrome, in Emergency Medicine/Pediatrics, http://www.emedicine.com/EMERG/topic399.htm, 02, 2001.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU TEOFILINĂ

Teofilina este un bronhodilatator dimetilxantinic folosit în tratamentul pacienților cu boli pulmonare obstructive. În ciuda folosirii sale mai limitate în terapie, teofilina rămâne o cauză importantă de intoxicație, cu o morbiditate și mortalitate semnificative.

Date despre toxic

Între preparatele de teofilină disponibile în farmacii sunt de amintit:

- Afonilum retard capsule (250 mg teofilină)
- Afonilum retard forte capsule (375 mg teofilină)
- Euphyllin Quick 200 comprimate efervescente (200 mg teofilină)
- Teofilină retard comprimate (300 mg teofilină)
- Theo (TM) SR capsule retard (100, 200 sau 300 mg teofilină)
- Uni-Dur comprimate retard (400 sau 600 mg teofilină anhidră)
- Teotard capsule retard (200, 350 mg teofilină)

Circumstanțe de apariție a intoxicației

- **fereastra terapeutică este îngustă (10-20 mg/l)**, efectele adverse fiind destul de frecvente la doze terapeutice;
- erorile de dozaj din partea pacienților sau medicilor;
- condițiile care scad clearence-ul drogului - interacțiuni medicamentoase (medicamente ce afectează citocromul P 450 hepatic - cimetidina, contraceptivele orale, allopurinolul, macrolidele, antibioticele de tip chinolone), etanolul, insuficiența cardiacă și disfuncția hepatică;
- intoxicația semnificativă - la nivele plasmatice de peste 25 mg/l;
- formele clinice severe de intoxicație acută apar la concentrații de 60 mg/l, dar mai obișnuit la valori de peste 100 mg/l.
- intoxicațiile pot fi acute (accidentale sau tentative autolitice) sau cronice - terapie cronică cu teofilină.

Preparatele retard în intoxicație acută determină un debut tardiv al tabloului clinic, până la 50 ore după ingestie, precum și forme clinice mai severe de intoxicație.

Rapel fiziopatologic

- Efectele toxice sunt consecința unui exces de catecolamine și/sau creșterii nivelului intracelular de cAMP.
- Efectele toxice se exercită la nivel cardiovascular (aritmii ventriculare), neurologic (convulsii refractare la terapia anticonvulsivantă standard), gastrointestinal și la nivel metabolic (hipokaliemie, hipomagneziemie,

hiperglicemie, hipercalcemie, hipofosfatemie şi acidoză - în intoxicaţia acută).

- Teofilina se absoarbe rapid după administrarea orală (absorbţia creşte în cazul postului, a ingestiei unor cantităţi mari de fluide sau a preparatelor cu eliberare întârziată).
- Nivelul seric maxim - după 90-120 minute de la ingestie şi la 30 minute după administrare intravenoasă. Timpul de înjumătăţire este de 4-8 ore la adulţii tineri şi mai scurt la copii şi fumători.
- Metabolizare – hepatică (de citocromul P450 1A2 hepatic).
- Eliminare – hepatică 85-90% şi prin excreţie urinară 10-15%.

Elemente de diagnostic clinic

Tabel 1. Manifestările clinice în intoxicaţia acută cu teofilină

	Simptome şi semne	
Cardiovasculare	• Tahicardie sinusală (cea mai frecventă) • Fibrilaţie atrială • Flutter atrial • Tahicardie paroxistică supraventriculară • Tahicardie atrială multifocală	• Tahicardie ventriculară • Hipotensiune arterială • Fibrilaţie ventriculară • Disociaţie electro-mecanică • Stop cardiac
Neurologice	• Tremor (frecvent) • Nelinişte • Agitaţie • Insomnie • Cefalee • Halucinaţii	• Contracturi • Tenesme vezicale • Iritabilitate • Hiperreflexie • Convulsii • Comă
Gastrointestinale	• Anorexie • Greţuri • Vărsături	• Crampe abdominale • Diaree
Respiratorii	• Stop respirator	

Intoxicaţia cronică cu teofilină se manifestă prin simptome gastrointestinale uşoare.

Tulburările de ritm – tahiaritmii supraventriculare şi ventriculare apar la concentraţii de 20-30 mg/l, situaţie când necesitatea iniţierii unei terapii antiaritmice este neobişnuită. Colapsul cardiovascular poate apare la concentraţii de teofilină de peste 50 mg/l.

Convulsiile pot apare în intoxicaţia cronică la concentraţii serice de 35-70 mg/l, dar în intoxicaţia acută, convulsiile sunt rare la concentraţii sub 80-100 mg/l. Convulsiile subintrante pot să conducă la hipertermie şi rabdomioliză.

Convulsiile, hipotensiunea arterială şi aritmiile sunt neobişnuite la concentraţii serice sub 80 mg/l. Aritmiile cardiace sunt caracteristice intoxicaţiei acute, fiind rare în intoxicaţia cronică.

Confirmarea paraclinică

- Ingestia unei doze de 10 mg teofilină determină o concentraţie serică de aproximativ 2 μg/ml (11 μmol/l).
- În urgenţă, se va determina teofilinemia:
  - 10-15 μg/ml sau 55-83μmol/l este concentraţia terapeutică;
  - valori de peste 20 μg/ml (> 110 μmol/l) - concentraţii toxice;
  - de la 80-100 μg/ml (440 – 550 μmol/l) - intoxicaţie acută;
  - la valori de 40-70 μg/ml (220 – 385 μmol/l) în intoxicaţia cronică putem să ne aşteptăm la aritmii severe.
- Dozarea teofilinemiei - la fiecare 2-4 ore, până nivelul revine la normal, mai ales în cazul ingestiei de preparate cu eliberare prelungită. Teofilina poate forma bezoari, ceea ce determină continuarea absorbţiei şi semne de toxicitate, în ciuda măsurilor generale de decontaminare gastrointestinală.
- Explorări biochimice - pentru evaluarea hipokaliemiei, hiperglicemiei, acidozei metabolice, hipercalcemiei, hipofosfatemiei, a funcţiei renale şi hepatice.
- CT – pentru pacienţii care prezintă convulsii.
- Monitorizarea EKG - până la normalizarea teofilinemiei.

Diagnostic diferenţial

- Alte intoxicaţii acute – cu monoxid de carbon, cianuri, disulfiram, fier, inhibitori de monoaminoxidază, pesticide organoclorate şi toxafen;
- Afecţiuni neurologice (hematom epidural, status epilepticus, hemoragia subarahnoidiană, hematomul subdural);
- Boli metabolice (cetoacidoza diabetică, cetoacidoza alcoolică, hipercalcemia, hipofosfatemia);
- Delirium tremens, şocul toxic, aritmii de altă etiologie, gastroenterite acute.

Evoluţie şi prognostic

- Prognosticul depinde de cantitatea ingerată şi severitatea intoxicaţiei.

- Risc vital prezintă cei cu aritmii, hipotensiune refractară sau status epilepticus.
- Există şi riscul unor leziuni cerebrale hipoxice, mai ales la copii şi la pacienţii cu stare de rău convulsiv, hipotensiune prelungită sau bronhoaspiraţie.

Tratament

- Internare (obligatorie dacă teofilinemia este peste 25 – 30 μg/ml sau dacă au ingerat preparate cu absorţie lentă) sau urmărire în Unitatea de Primire Urgenţe până la dispariţia simptomelor şi normalizarea teofilinemiei.
- Internare în serviciul de Terapie Intensivă a pacienţilor intoxicaţi ce prezintă semne cardiovasculare sau neurologice.

În etapa prespital:

- asigurarea libertăţii căilor aeriene, suport circulator (ABC) ;
- linie venoasă ;
- administrare de Diazepam i.v. pentru controlul convulsiilor.

În spital:

1. Se vor reevalua funcţiile vitale şi la nevoie se va practica IOT.
2. IOT se va practica şi la pacienţii la care sunt necesare doze mari de benzodiazepine sau barbiturice pentru controlul convulsiilor.
3. Lavajul gastric – la pacientul fără contraindicaţii pentru manevră şi dacă a ingerat recent (sub 1 oră) o cantitate semnificativă (> 50 mg/kgc) de teofilină cu eliberare prelungită, sau dacă se suspectează formarea bezoarilor (uneori pentru eliminarea acestora este nevoie de fragmentarea endoscopică). Provocarea de vărsături se evită datorită riscului de apariţie a convulsiilor.
4. Cărbunele activat - administrare repetată (1 g/kg) - previne absorbţia drogului prin adsorbţie în intestin şi poate creşte eliminarea teofilinei, datorită întreruperii circuitului entero-hepatic al medicamentului şi creşterea eliminării prin exsorbţie enterocapilară.
5. Irigarea intestinală totală cu soluţii de polietilenglicol (2 litri/oră pe sondă nazogastrică) - la pacienţii care au ingerat cantităţi mari de produs cu absorbţie întârziată.
6. Administrarea profilactică de fenobarbital pentru prevenirea convulsiilor (intoxicaţie acută cu teofilinemie peste 80 μg/ml, intoxicaţie cronică cu teofilinemie peste 40 μg/ml, la pacienţi cu vârste peste 60 ani sau sub 3 ani).

7. Convulsiile se vor trata cu benzodiazepine i.v. şi fenobarbital (creşte metabolizarea hepatică a teofilinei). Dozele recomandate sunt:
   a. Diazepam 0,2mg/kg, maxim 2mg/minut. Doza maximă la o administrare nu va depăşi 20 mg. Dozele se pot repeta la nevoie, cu monitorizarea funcţiei respiratorii.
   b. Midazolam 0,01-0,05 mg/kg, obişnuit 0,5-4 mg, până la maxim 10 mg, lent i.v. în câteva minute, cu posibilitatea de a se repeta la 10-15 minute, până se obţine un rezultat adecvat.
   c. Fenobarbital 10-20 mg/kg i.v., fără a se depăşi 50mg/minut.
8. Hipotensiunea rezistentă la umplere vasculară cu fluide izotonice (10-20 cc/kg) poate necesita administrare de vasopresoare cu acţiune predominant alfa-agonistă (Dopamină, Noradrenalină) în dozele uzuale. Se mai poate folosi fenilefrină (100-180 µg/min i.v. iniţial, apoi se scade la 40-60 µg/min, cum este tolerată).
9. Administrarea de propranolol în intoxicaţia acută cu teofilină este utilă în combaterea hipotensiunii arteriale indusă prin blocarea receptorilor beta periferici, fără influenţarea tahicardiei concomitente. Se va administra cu prudenţă la pacienţii cu afecţiuni bronho-obstructive preexistente.
10. Tahiaritmiile supraventriculare sunt controlate de beta-blocante cardioselective (Metoprolol, Esmolol). În cazul tahicardiilor supraventriculare susţinute, se pot folosi şi calcium-blocante.
11. Pentru tratarea tahicardiei paroxistice supraventriculare şi a hipotensiunii concomitente, este util Esmolol, un beta-blocant relativ selectiv pe beta 1 receptori (deci nu va influenţa negativ bronhospasmul), cu acţiune scurtă.
12. Tulburările de ritm ventriculare răspund la Xilină în dozele uzuale.
13. Pentru vărsături persistente (care interferă cu măsurile de decontaminare digestivă) se vor administra anti-H2, prokinetice, antiemetice (droperidol, ondansetron).
14. Tulburările electrolitice, în special hipokaliemia, se vor trata cu prudenţă, în intoxicaţiile acute (risc de hiperkalemie la normalizarea teofilinei). Majoritatea tulburărilor electrolitice sunt asimptomatice şi nu necesită tratament.
15. Hemoperfuzia se va indica în situaţia unei teofilinemii peste 40 µg/ml (în intoxicaţia cronică), sau peste peste 100 µg/ml (în intoxicaţia acută), la pacienţii peste 60 ani cu intoxicaţie croncă, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, respiratorie sau hepatică şi în cazul intoxicaţiei acute cu risc vital (convulsii, hipotensiune care nu răspunde la umplere vasculară, aritmii instabile, vărsături incoercibile fără răspuns terapeutic).

16. Hemodializa - eficienţă mai scăzută decât hemoperfuzia.
17. Plasmafereza şi exsanguinotransfuzia s-a folosit cu succes la pacienţi pediatrici şi la nou-născuţi.

DE REŢINUT!

1. Se vor interna toţi pacienţii cu semne de intoxicaţie acută sau cronică.
2. În cazul intoxicaţiilor accidentale la pacienţi aflaţi sub tratament cu teofilină la care doza ingerată a fost sub 10 mg/kg sau care au semne minore sau absente de toxicitate, este necesară o supraveghere de 24 ore în spital.
3. Se vor preveni convulsiile la pacientul intoxicat acut cu benzodiazpine sau barbiturice.
4. Se va evita fenitoinul ca anticonvulsivant în intoxicaţia cu teofilină, pentru că poate agrava convulsiile.
5. În intoxicaţiile severe este indicată hemoperfuzia.
6. Intoxicaţia cronică trebuie suspectată chiar în prezenţa unor acuze minore, ca anxietate şi greaţă, aceşti pacienţi necesitând internare.

Bibliografie

1. Aubin Chandra D, Mullins ME - Toxicity, Theophylline, emedicine 2004, www.emedicine.com/ped/topic2725.htm.
2. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. – Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, 1997.
3. Hoffman A, Pinto ED, Gilhar D. – Effects of pretreatment with anticonvulsants on theophylline-induced seizures in the rat. J Crit Care 1993; 8: 198-202.
4. Hymel G – Toxicity, Theophylline, emedicine 2004, www.emedicine.com/emerg/topic577.htm
5. Minton NA, Henry JA – Acute and chronic human toxicity of theophylline. Hum Exp Toxicol; 15(6): 471-81, 1996.
6. Minton NA, Henry JA – Treatment of theophylline overdose. Am J Emerg Med; 14(6): 606-12,1996.
7. Mokhlesi B, Liekin JB, Murray P, Corbridge TC – Adult Toxicology in Critical Care. Part II: Specific Poisonings, CHEST; 123: 897-922, 2003.
8. Shannon MW – Comparative efficacy of hemodialysis and hemoperfusion in severe theophylline intoxication. Acad Emerg Med; 4(7): 674-8, 1997.
9. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu

Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005
10. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
11. Whitehurst VE, Joseph X, Vick JA et al. – Reversal of acute theophylline toxicity by calcium channel blockers in dogs and rats. Toxicology 1996; 110: 113-121.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BETA-BLOCANTE

Date despre toxic

Utilizarea beta-blocantelor în practica terapeutică curentă s-a extins, cuprinzând noi indicaţii, rezultând implicit incidenţa mai mare a intoxicaţiilor acute cu aceşti compuşi.

Agenţii beta-blocanţi se împart în 2 mari categorii: cei care blochează selectiv receptorii β_1, numiţi şi cardioselectivi şi cei neselecivi (tabel 1), care inhibă atât receptorii β_1 cât şi β_2.

Tabel 1. Principalii agenţi beta-blocanţi - proprietăţi farmacologice

DCI	Cardio-selectivitate	Efect stabilizant de membrană	ASI	T ½ (ore)	Elimi-nare	Doză toxică /letală
Oxprenolol	-	+	+	2	ficat, rinichi	4,5 g;
Propranolol	-	+	-	1-6	ficat;	> 4 g;
Alprenolol	-	+	+	2,5	ficat	12,8 g;
Nadolol	-	+	-	20-24	rinichi	> 4 g
Pindolol	-	-	+	4	ficat, rinichi	
Sotalol	-	-	-	15-17	rinichi	
Timolol	-	-	-	4-5	ficat, rinichi	
Acebutolol	+	+	+	8-12	ficat, rinichi	9 g
Practolol	+	-	+	Abandonat datorită efectelor adverse grave		
Metoprolol	+	+	-	3	ficat	7,5-50 g
Bisoprolol	++	-	-	11	rinichi	>140 mg
Atenolol	+	-	-	6-9	rinichi	> 6,5 g
Labetalol	-	-	-	3-4	ficat	> 7 g
Carvedilol	-	-	-	6-8	ficat	
Nebivolol.	+	-	-	12-24	rinichi	> 1 g

+ = efect prezent; - = efect absent; ASI = acţiune simpatomimetică intrinsecă; T ½ = timp de înjumătăţire; DCI = denumirea comună internaţională

Rapel fiziopatologic

Comportarea farmacocinetică a blocantelor beta-adrenergice este dependentă în mare parte de solubilitatea în grăsimi. Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată (propranolol, alprenolol, metoprolol şi oxprenolol) sunt metabolizate în proporţie mai mare, îndeosebi la nivelul ficatului. Compuşii slab liposolubili (hidrosolubili) sunt puţin metabolizaţi, eliminându-se în proporţie mare prin urină, în formă neschimbată.

Marginea de siguranţă între doza terapeutică şi cea toxică este foarte mare pentru majoritatea beta-blocantelor, iar toleranţa individuală este variabilă, unii bolnavi tolerând doze foarte mari, în scop de suicid, în timp ce la bolnavii cu insuficienţă cardiacă doze mici de Propranolol pot fi urmate de colaps.

În intoxicaţia cu betablocante, coma însoţită de convulsii este specifică betablocantelor liposolubile, de tipul propranololului şi poate fi determinată de unul sau mai multe mecanisme: hipoxie celulară ca urmare a scăderii debitului cardiac; efect toxic direct asupra sistemului nervos central determinat de blocarea canalelor de sodiu; hipoglicemie prin inhibarea glicogenolizei.

Elemente de diagnostic clinic

Toxicitatea beta-blocantelor se exprimă prin tulburări cardiovasculare, respiratorii, hipoglicemie şi mai rar prin tulburări digestive şi nervoase (tabel 2).

Tabel 2. Manifestările clinice în intoxicaţia acută cu beta-blocante

1. Cardiovascular:	bradicardie sinusală; hipotensiune; prelungirea conducerii atrioventriculare, bloc de ramură; asistolie; tahicardie sinusală (Practolol, Pindolol, Sotalol); şoc cardiogen; insuficienţă cardiacă congestivă;
2. SNC:	• delir, halucinaţii; psihoză; convulsii, comă;
3. Respirator:	• bronhospasm (rar); • edem pulmonar acut (cardiogen); stop respirator (Propranolol – prin efect central);
4. Metabolic:	• hipoglicemie;
5. Alte simptome:	• cianoză, midriază;

La un pacient comatos cu sau fără convulsii, fără date anamnestice de suprazozaj de droguri, **bradicardia, hipotensiunea arterială, hipotermia**

şi hipoglicemia trebuie să ridice imediat suspiciunea unei intoxicaţii cu betablocante.

Primele semne de intoxicaţie pot apare la 20 minute de la ingestie, dar frecvent debutul este la 1-2 ore de la ingestie. Efectele prelungite peste 72 ore după ingestia unor doze mari nu sunt obişnuite.

Deşi unele betablocante β1-selective au efecte respiratorii reduse la doze terapeutice, la dozele mari din intoxicaţiile acute cardioselectivitatea se pierde.

Confirmarea paraclinică

1. ECG:
   - bradicardie sinusală; tulburări de conducere intrasinusală; dispariţia undelor P;
   - tulburări de conducere atrioventriculară cu alungirea intervalului PR sau blocuri de grad ridicat;
   - blocuri intraventriculare cu prelungirea QRS;
   - lărgirea QRS şi tulburări de repolarizare ventriculară, cu alungirea intervalului QT (prin efect stabilizant de membrană);
2. Radiografia toracică – pentru cazurile cu edem pulmonar acut.
3. Laborator:
   - hipoglicemie;
   - hiperpotasemie;
   - creşterea creatininei serice;
   - creşterea transaminazelor; determinarea enzimelor cardiace pentru a exclude infarctul acut de miocard la pacientul cu instabilitate hemodinamică;
   - dozarea beta-blocantelor în sânge (fără o corelaţie clară între concentraţia sanguină şi toxicitate).

Complicaţii

Cea mai de temut complicaţie o reprezintă disociaţia electromecanică. Alte complicaţii sunt cele ale colapsului cardiovascular sau ale unei spitalizări prelungite în unitatea de terapie intensivă.

Diagnostic diferenţial

Ţinând cont de semnele clinice majore, de cele mai multe ori se impune efectuarea unui diagnostic diferenţial al formelor severe de intoxicaţie cu betablocante cu:

- alte intoxicaţii acute cu toxice convulsivante (cu clonidină, cu blocanţi calcici, cu digitală, cocaină, carbamaţi, substanţe

hipoglicemiante – insulină, antidiabetice orale, oxid de carbon, antidepresoare, carbamazepină);
- alte cauze de hipoglicemie;
- alte cauze de şoc (cardiogen, hemoragic, hipovolemic, septic);
- come convulsivante de cauză neurologică (hematom epidural, meningite);
- insuficienţa cardiacă congestivă şi edemul pulmonar.

Evoluţie, prognostic

Formele uşoare şi medii răspund la tratament şi în general după 8-10 ore de supraveghere, dacă rămân stabili hemodinamic pot fi dirijaţi pentru asistenţă psihiatrică în continuare. Pacienţii care au ingerat preparate retard trebuie supravegheaţi minim 24 ore în spital. Prognosticul depinde de răspunsul iniţial la terapie, 6-12 ore după ingestie. Prognostic rezervat au pacienţii cu patologie cardio-pulmonară preexistentă sau cu forme grave de intoxicaţie.

Tratament

1. Măsuri imediate de stabilizare a pacientului (cel mai important lucru fiind restabilirea perfuziei către organele şi sistemele vitale prin creşterea debitului cardiac), acest lucru fiind realizat prin îmbunătăţirea contractilităţii miocardice, creşterea frecvenţei cardiace. **Hipotensiunea şi bradicardia** – se vor redresa prin:

- aşezarea pacientului în poziţie Trendelenburg
- administrare de Atropină 0,5-1mg intravenos, repetat la interval de 3-5 minute până la atingerea dozei totale de 3 mg.
- administrare de soluţii cristaloide izotonice în perfuzie, 10-20 ml/kgcorp
- administrare de agenţi vasopresori: Adrenalină 1 mcg/minut intravenos; Dopamină 2-5 mcg/kg/minut intravenos crescând doza la 5-10 mcg/kg/minut, în funcţie de rezultat.

2. Tratament specific (antidot):

- De elecţie: Glucagon 2-5 mg i.v., urmate de 2-5 mg/oră sau 0,05-0,07 mg/kgc/oră (antagonizează bradicardia, deficitul contractil, hipotensiunea, asistolia, hipoglicemia);
- Isoproterenol 4 μg/min, la nevoie doze mai mari.
- Adrenalină i.v. 0,5 mg/oră, până la 10 mg/oră (antagonizează bradicardia, hipotensiunea, asistolia);

3. Tratament de susţinere:

- Cardiostimulare electrică (pacing cardiac), în cazul lipsei de răspuns la terapia farmacologică sau la pacienţii care prezintă torsada vârfurilor fără răspuns la administrarea de magneziu.
- Balon de contrapulsaţie aortică – în acele cazuri care nu răspund la terapia de redresare a hipotensiunii arteriale.
- Când toţi ceilalţi agenţi inotropi au eşuat - Amrinonă (produce vasodilataţie şi creşte inotropismul, dar tahicardizează şi poate exacerba ischemia miocardică) – 0,75 mg/kg i.v. iniţial, apoi p.i.v. 5-10 mcg/kg/min (până la maxim 10 mg/kg/zi).
- Administrarea de clorură de calciu lent intravenos în disociaţia electromecanică (Propranololul în doze mari induce asistolă, bloc AV, deprimă contractilitatea miocardului) - 100-1000 mg soluţie 10%.
- Pentru torsada vârfurilor din intoxicaţia cu Sotalol se vor folosi Izoproterenol, Sulfat de magneziu – 2 g i.v. în 2 minute, apoi un al doilea bolus de 2 g, urmat de p.i.v. 3-20 mg/min (la pacienţii care nu răspund sau au recurenţa aritmiei), sau stimulare overdrive.
- Continuă administrarea de fluide (combaterea hipotensiunii).
- Resuscitare cardiopulmonară prelungită (hipoxia accentuată prin insuficienţa respiratorie agravează toxicitatea beta-blocantelor).
- Diazepam – 0,10 mg/kg i.v. în 2 minute, repetat la 5-15 minute; Fenitoin şi/sau Fenobarbital – 15-20 mg/kg i.v. în 20 minute (pentru convulsii).
- Glucoză şi glucagon (antagonizează hipoglicemia ce este implicată în apariţia convulsiilor).
- Aminofilină şi beta 2-agonişti (combat bronhospasmul).

4. Decontaminarea gastrică prin lavaj gastric dacă pacientul este adus în primele 2 ore de la ingestie, urmată de administrarea de cărbune activat 1g/kgcorp, în prize repetate.

5. Hemoperfuzie pe coloană de cărbune activat şi dializa sunt indicate numai în cazul intoxicaţiilor cu atenolol, sotalol, nadolol, acebutol, betablocante care se leagă foarte puţin de proteinele plasmatice; hemodializa nu are eficienţă şi nu este indicată în cazul intoxicaţiilor cu propranolol, metoprolol, timolol; hemodializa sau hemoperfuzia vor fi luate în calcul la acei pacienţi care nu răspund la tratamentul cu glucagon şi terapie suportivă.

DE REŢINUT!

1. În caz de bradicardie severă asociată cu colaps, se administrează de primă intenţie Adrenalină.
2. Corectarea colapsului prin reumplere vasculară masivă se face după tratarea bradicardiei.

3. Betablocantele pot masca o hipoglicemie (atenţie la pacienţii diabetici).
4. Glucagonul antagonizează bradicardia, deficitul contractil, hipotensiunea, asistolia, hipoglicemia din intoxicaţia cu betablocante, fiind un veritabil antidot.
5. La un pacient astmatic, betablocantele pot induce un bronhospasm sever.

Bibliografie

1. Bologa Cristina, Lionte Cătălina, Petriş O. - Disociaţie electromecanică secundară ingestiei autolitice de Propranolol, Revista de Terapeutică Farmacologie şi Toxicologie Clinică, vol.VI, nr.1, pg.58-61, 2002.
2. Braunwald E. – Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Edition, W.B. Saunders Company, 1997.
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
4. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
5. Goodman&Gilaman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
6. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004..
7. Mogoş Ghe. - Intoxicaţiile acute, diagnostic, tratament, Ed. Medicală, 1981.
8. Reith D.M., Dawson A.H., Epid D., Whyte I.M., Buckley N.A., Sayer G.P.- Relative toxicity of beta- blockers in overdose, J. Toxicol. Clin. Toxicol., 34: 3, 273-8, 1996.
9. Roth B. - Toxicity, Beta-blocker from Emergency Medicine/Toxicology, eMedicine Journal, vol.2, nr.6, 2001.
10. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005.
11. Stroescu V. - Bazele farmacologice ale practicii medicale, vol.1, 2, Ed. Medicală, 1989.
12. Viccellio P., Henry M. – Beta Blockers, in Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
13. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
14. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.

INTOXICAŢIA CU BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU

Date despre toxic

Intoxicaţia cu blocante ale canalelor de calciu este grevată, dintre intoxicaţiile medicamentoase, de cea mai mare mortalitate, introducerea din anii 1990 a preparatelor de calciu-blocante cu eliberare prelungită, conferind acestei clase de medicamente o periculozitate şi mai mare din punct de vedere toxicologic .

În funcţie de structura lor chimică, calciu-blocantele pot fi clasificate în trei mari clase (tabel 1).

Rapel fiziopatologic

Calciu-blocantele sunt bine absorbite la nivel digestiv, după absorbţie au o legare semnificativă de proteinele plasmatice, ceea ce le face greu dializabile. Debutul acţiunii este rapid pentru preparatele cu eliberare obişnuită (1-2 ore, dar şi 5-10 minute de exemplu pentru Nifedipin sublingual) sau întârziat (până la 12-18 ore) cu un timp mare de înjumătăţire plasmatică de până la 21 de ore (Amlodipina) pentru preparatele cu eliberare prelungită.

Mecanisme:

a. **Scăderea contractilităţii** prin scăderea nivelurilor de calciu intracelular ce afectează cuplarea excitaţiei cu fenomenele mecanice de interacţiune actină-miozină.
b. Efect **batmotrop negativ** prin blocarea canalelor de calciu din celulele cu funcţie de automatism.
c. Efect **cronotrop negativ** prin afectarea influxului de calciu din perioada de repolarizare.

Elemente de diagnostic clinic

Simptomatologia intoxicaţiei cu blocante ale canalelor de calciu se încadrează în **toxidromul cardiodepresiv** (de diferenţiat deci de intoxicaţia cu betablocante, digitalice, clonidină, infarctul miocardic acut cu şoc cardiogen).

Acest toxidrom are caracteristic:

- **hipotensiunea arterială** (diverse grade de hipotensiune până la şoc) manifestată prin astenie, vertije, tulburări ale stării de conştienţă;
- **bradicardie** şi blocuri în diverse grade, prin efectele cronotrop şi dromotrop negative.

O excepţie o constituie Nifedipina care, datorită afinităţii reduse pentru canalele de calciu miocardice, are un slab efect direct cronotrop negativ. De obicei, secundar vasodilataţiei periferice survine tahicardie reflexă.

Tabel 1. Principalele blocante ale canalelor de calciu şi efectele lor

Clasa	Reprezentanţi şi forme de prezentare	T1/2 (ore)	Efecte toxice
Fenilalchilamine	- **Verapamil - cpr. 40, 80 mg cu eliberare obişnuită; cps. 120, 240 mg cu eliberare prelungită; sol. inj. 5mg/2ml** - **Galopamil** - **Falipamil .**	5	Hipotensiune Tulburări de conducere intracardiace
Dihidropiridine	Generaţia I: - **Nifedipin - dj., cps. 10 mg cu eliberare obişnuită; cpr. 20 mg cu eliberare prelungită; 30 mg** Generaţia aII-a: - Nicardipina - Nimodipina – cpr. 30 mg - Nitrendipina– cpr. 10, 20 mg. - Felodipina – cpr. 2,5; 5; 10 mg. - Isradipina – cpr.2,5 mg, 5 mg - Nisoldipina – cpr.5 mg, 10 mg **Generaţia a III-a:** - Amlodipina – cpr.5 mg, 10mg - Lercanidipina 10 mg # - Lacidipina 2 mg, 4 mg#	 1 0,7 1 5 10 4-5 21	Hipotensiune marcată Efect minim asupra conducerii intracardiace Vasodilataţie arterială Paradoxal - tahicardie reflexă, secundară hipotensiuni arteriale
Benzotiazepine	- **Diltiazem - cpr. sau cps. de 60, 90, 180 mg, cu eliberare obişnuită;**	3,1-4,9	Tulburări de conducere intracardiacă Hipotensiune arterială în grade mai uşoare

 # Timp de înjumătăţire plasmatică scurt, dar durată lungă de acţiune datorită liposolubilităţii înalte la nivelul membranei celulare. Instalare lentă a efectelor, cu vasoselectivitate înaltă.

Manifestări clinice ale intoxicaţiei cu blocanţi calcici
Cardiovascular: Hipotensiune, bradicardie sinusală, bloc AV, disociaţie AV, ritm joncţional, asistolă
Pulmonar: depresie respiratorie, apnee, edem pulmonar, SDRA
Gastrointestinal: greţuri, vărsături; infarcte intestinale (rar)
Neurologic: letargie, confuzie, comă; infarcte cerebrale (rar)
Metabolic: acidoză lactică; hiperglicemie (moderată); hiperkalemia (moderată)
Dermatologic: congestie , diaphoresis, paloare, cianoză periferică

Confirmarea paraclinică

1. **Electrocardiograma** cu 12 derivaţii este obligatorie în toate cazurile, **monitorizarea electrică şi a valorilor tensiunii arteriale fiind regula** în cazul acestei intoxicaţii. În formele severe este necesară chiar monitorizarea invazivă a funcţiilor cardiace prin cateter Swan – Ganz, pacing transcutanat sau transvenos.
2. **Radiografia toracică** - dimensiunile cordului, semne de insuficienţă cardiacă congestivă.
3. **Ecocardiografia** – utilă in special în conditiile preexistenţei unei insuficienţe cardiace.
4. **Examenul radiologic abdominal pe gol** trebuie recomandat în cazul suspiciunii clinice de ocluzie intestinală sau perforaţie intestinală.
5. **Examene de laborator:**
   - valori crescute ale glicemiei ;
   - acidoză lactică (secundară hipoperfuziei tisulare).
   - determinarea nivelurilor sangvine de calciublocant - doar în scopul documentării cazurilor medico-legale sau a confirmării intoxicaţiei în caz de dubii diagnostice, rezultatele fiind tardive.

Complicaţii

- encefalopatie anoxică prin hipoxie prelungită a sistemului nervos central
- infarct mezenteric
- sindrom de depresie respiratorie acută a adultului

Evoluţie, prognostic

Prognosticul în afara tratamentului este rezervat, decesul putând surveni şi în cazul ingestiei unui singur comprimat retard de blocant de canal de calciu, la copil.

În caz de stop cardiorespirator, caracteristică pentru intoxicaţia cu calciublocante este obligativitatea menţinerii resuscitării cardiopulmonare o perioadă mai îndelungată, existând raportate cazuri clinice care au supravieţuit fără sechele neurologice unei perioade lungi de resuscitare (peste 2 ore).

Tratament

A. SUPORTIV - măsuri energice, iniţiate de urgenţă care se adresează susţinerii funcţiilor vitale.

*1. **Umplere volemică*** cu ser fiziologic 9‰ prin mai multe linii venoase "în jet", verificând să nu apară fenomene de insuficienţă ventriculară stângă.

*2. **Glucagon*** – creşte contractilitatea cardiacă şi dromotropismul, scurtcircuitând receptorul catecolaminelor şi acţionând asupra AMP-ului ciclic prin intermediul proteinelor G_s care activează adenilatciclaza.

Doze: 2-5 mg i.v. lent, în 50-100 ml ser fiziologic 9‰ injectate în câteva minute. Efectul clinic apare în câteva minute (5-10 minute). Repetat până la maxim de 15 mg. Menţinerea efectului - utilizarea de p.i.v. cu glucagon într-o cantitate pe oră egală cu doza de atac.

Contraindicaţiile administrării de glucagon sunt limitate (hipersensibilitate documentată, feocromocitom) iar ca reacţii adverse generează frecvent vărsături (de unde necesitatea protezării căilor aeriene), intoleranţă la glucoză (nivelurile glicemice trebuiesc monitorizate), potenţează efectele anticoagulantelor.

*3. **Dopamină*** – în doze de 5-10 μg/kg corp/minut p.i.v. titrat în funcţie de eficienţă

*4. **Norepinefrină sau Epinefrină*** – 2 μg/minut p.i.v. titrat în funcţie de eficienţă **Contraindicată** în caz de hipersensibilitate documentată, tromboze vasculare periferice sau mezenterice (!intoxicaţia cu calciublocante este o situaţie cu risc de infarct mezenteric) deoarece ischemia poate fi accentuată şi aria de infarct extinsă. Necesită umplere volemică înaintea începerii tratamentului cu acest agent.

*5. **Amrinonă*** (noua denumire inamrinonă) – 0,75 mg/kg corp i.v. repetabil la 30 de minute; perfuzie de întreţinere 5-10 μg/kg corp/minut Trebuie utilizată cu un alt suport vasopresor deoarece adesea poate surveni hipotensiunea arterială. Ca şi în cazul catecolaminelor - corecţie volemică prealabilă şi electrolitică (!atenţie la hipopotasemie).

*6. **Milrinona*** – nu beneficiază de studii referitoare la utilitatea sa în intoxicaţia cu blocante de calciu.

7. Insulină – glucoză: 10-20 unităţi insulină ordinară în 250 ml ser glucozat 25% (25 g glucoză) i.v. rapid, urmat de insulină ordinară 0,2-1 U.I./kg corp/oră administrată împreună cu ser glucozat în doze medii de 20 g/oră, ajustat pentru a menţine glicemia peste 100 mg/dl (monitorizarea glicemiei se face din oră în oră dacă se utilizează doze de insulină sub 0,5 U.I./kg corp/oră, respectiv din jumătate în jumătate de oră, când dozele de insulină depăşesc această valoare).
Necesită şi monitorizare electrolitică, potasemia se menţine între 2,8-3,2 mEq/L, magneziul seric şi fosfatul în limite normale. Răspunsul maxim asupra inotropismului se observă în 10-15 minute la dozele maxime de insulină sau 45-60 minute la doze sub 1 U.I/kg corp/oră.
8. Preparate de calciu injectabil: calciu-blocantele afectează doar unul din mai multele tipuri de canale de calciu existente, astfel că realizarea unui gradient de concentraţie de-a lungul membranei celulare prin suplimente de calciu exogen poate avea efect antidot.

- **Clorura de calciu** (furnizează de trei ori mai mult calciu decât gluconatul de calciu): 10 ml soluţie 10% (o fiolă) i.v. lent în 3-5 minute (nu mai rapid de 0,5-1 ml pe minut pentru a evita extravazarea) cu repetarea ulterioară a dozei (1-4 g) pentru menţinerea efectului.
- **Gluconat de calciu:** 2-3 fiole din soluţia 10% (o fiolă = 10 ml) cu aceleaşi precauţii la administrare.

Eficienţa preparatelor de calciu este însă variabilă, tranzitorie, periculoasă în caz de confuzie diagnostică sau coparticipare la toxidromul cardiodepresiv a toxicităţii digitalice şi presupusă cu influenţe nefavorabile asupra eficienţei unei eventuale terapii cu glucagon.
9. Atropină: 0,5-1 mg i.v. repetabil la intervale de 5 minute până la eficienţa clinică sau doza totală de 3 mg (0,04 mg/kg) considerată cu efect vagolitic total. Eficienţa este limitată, toxidromul cardiodepresor din intoxicaţia cu blocante de canale de calciu nedatorându-se creşterii tonusului vagal ci deprimării miocardice globale şi vasodilataţiei. Poate fi însă încercat.
10. Isoproterenol: 2-4 μg/minut. Utilizarea sa se recomandă însă doar în caz de ineficienţă a celorlalte terapii descrise anterior sau inaccesibilitate pentru aplicarea de pacemaker sau alte metode invazive.
11. Pacing temporar – **cea mai bună metodă terapeutică cu impact demonstrat asupra supravieţuirii.** Iniţierea pacing-ului se face înaintea instalării sdr. cardiodepresiv (hTA şi bradiaritmii).
12. Pompă intraaortică sau *bypass cardiopulmonar.*

B. METODELE DE EPURARE A TOXICULUI până la absorbție sunt considerate măsuri terapeutice adiționale.

1. Siropul de ipecca este contraindicat, având un efect tardiv și la un pacient cu potențial de deteriorare rapidă spre comă, cu afectarea reflexului de deglutiție.

2. Spălătura gastrică este recomandată în primele 4 ore de la intoxicație (de preferat în prima oră). Antrenează o reacție vagală cu agravarea toxidromului cardiodepresor (prevenibil prin administrarea de atropină anterior manevrei), iar preparatele comerciale sunt adesea prea mari ca să poată fi aspirate prin orificiile tubului de spălătură.

3. Cărbunele activat (indicat la orice pacient intoxicat cu blocante de canale de calciu) 1g/kg per os are eficiență maximă dacă este administrat în primele 4 ore de la ingestie. În intoxicațiile cu blocante ale canalelor de calciu, preparate cu eliberare întârziată, se administrează doze multiple, după doza inițială (0,5g/kg repetabil la fiecare 4 ore). În această situație este necesară monitorizarea peristaltismului intestinal, cu atât mai mult cu cât acest tip de intoxicație se poate complica, prin hipoperfuzie mezenterică cu ocluzie sau infarct intestinal.

4. Irigarea intestinală cu soluții PEG (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy) 2 litri/oră printr-un tub nasogastric este indicată în epurarea calciublocantelor cu eliberare prelungită. La fel ca și în cazul cărbunelui activat, prezintă riscul de ileus.

DE REȚINUT!

Ca-blocantele sunt **„vedete toxicologice":**

1. Blocantele de canale de calciu sunt medicamente foarte răspândite la nivelul populației.
2. Blocantele canalelor de calciu, alături de beta-blocante ocupă primele locuri între intoxicațiile acute cu medicamente cardiologice.
3. Simptomatologia intoxicației se încadrează în toxidromul cardiodepresiv.
4. Intoxicația cu aceste substanțe - cea mai mare rată a mortalității dintre stările toxice cu substanțe medicamentoase.
5. Pacing-ul temporar precoce este cea mai bună metodă de tratament a sindromului cardiodepresiv toxic.
6. Administrarea de calciu, ca și antidot, utilizat atunci când nu este disponibil glucagonul poate avea un bun răspuns terapeutic dar necesită o bună precizare anterioară a diagnosticului (exclusă participarea digitalicelor).

Bibliografie

1. DeRoos Francis, Calcium Channel Blockers. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Sixth Edition 1998, 829-45;
2. Ellenhorn J. Matthew, Antihypertensive Drugs. Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, cap 33, 551-69;
3. Horowitz B. Zane, Toxicity, Calcium Channel Blocker,
4. Mogoş Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, vol.1- Intoxicaţii medicamentoase, Ed. Medicală, 1990
5. Şorodoc Laurenţiu, Victoriţa Laba, Beatrice Varvara, Cătălina Lionte, Ovidiu Petriş - Tendinţe actuale în abordarea intoxicaţiilor cu blocante ale canalelor de calciu. Rev. Med. Chir. Iaşi, nr. 3, supliment 1, vol 107, 2003
6. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005.
7. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997
8. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, 1999.

INTOXICAȚIA ACUTĂ CU GLICOZIZI DIGITALICI

Circumstanțe de apariție.

Intoxicația acută apare ca urmare a ingestiei intenționale sau accidentale a unei doze mari de medicament sau a consumului de plante conținând digitalice. Cea cronică apare la pacienții care primesc glicozide cardiace în scop terapeutic, fiind rezultatul unor doze de întreținere excesive sau prezenței unor factori predispozanți.

Date despre toxic

Digitalicele sunt de origine vegetală, luându-și numele de la specia de plante cea mai utilizată pentru extracție.

Rapel fiziopatologic

Mecanism de acțiune

Glicozidele **inhibă Na^+/K^+ ATPaza**, o enzimă care reglează cantitatea de Na^+ și K^+ din interiorul celulelor, favorizând pierderea de potasiu din celulele miocardice, creșterea sodiului intracelular și stimularea schimbului Na^+ intracelular - Ca^+ extracelular cu mărirea disponibilului de ioni de calciu în celulele miocardice. Creșterea calciului intracelular explică acțiunea inotrop-pozitivă, prin creșterea disponibilului de ioni pentru mecanismul contractil dar și acțiunea aritmogenă, prin activarea unor canale cationice nespecifice sensibile la calciu ce determină postdepolarizarea declanșatoare de aritmii.

Din punct de vedere vegetativ digitalicele induc **creșterea tonusului vagal** și **scăderea activității simpatice**.

Farmacocinetică

Absorbția se face la nivelul porțiunii superioare a intestinului subțire, variind în funcție de liposolubilitate. Biodisponibilitatea digoxinei este scăzută la persoanele purtătoare de *Eubacterium lentum*, germene capabil să inactiveze prin hidroliză digitalicele din intestin.

Distribuția se face relativ lent în decurs de 6-8 ore. Digitalicele au un volum foarte mare de distribuție (tabelul 1), cea mai mare proporție găsindu-se în miocard, mușchi striați, ficat, rinichi ceea ce face ca hemodializa și hemoperfuzia să fie ineficiente. Trec bariera hemato-encefalică și placenta.

Metabolizarea este hepatică, interesând predominant moleculele liposolubile (digitoxina).

Eliminarea este renală, pentru moleculele mai puțin liposolubile (digoxin).

Tabel 1. Caracteristici farmacocinetice şi farmacodinamice ale principalelor preparate digitalice (modificat după Stroescu, 2002; Katzung, 1998)

Farmacocinetică Farmacodinamică		Digoxin	Digitoxin
Timpul scurs de la administrare până la intrarea în acţiune	orală	1-4 h	3-6 h
	i.v.	5-30 min	
Efectul maxim	orală	4-6 h	6-12 h
	i.v.	1-3 h	
Absorbţia intestinală		60-85%	95-100%
Legarea de proteine plasmatice		25%	97%
Timp de înjumătăţire		36-40 de ore	7zile
Volum de distribuţie		6-10 l/kg	0.5-0.7 l/kg
Circulaţie enterohepatică		Redusă	Mare
Modul de epurare		Predominant prin eliminare renală	Predominant prin metabolizare hepatică
Concentraţii plasmatice terapeutice		0.5 - 2 ng/ml	10-35 ng/ml
Concentraţii plasmatice toxice		> 2 ng/ml	> 35 ng/ml

Elemente de diagnostic clinic

Simptomele şi semnele intoxicaţiei digitalice au fost descrise pentru prima oară de William Withering în 1875.

Manifestări cardiace : subiectiv: palpitaţii, dispnee, sincopă; obiectiv: pot fi întâlnite toate tipurile de aritmii.

Manifestări gastrointestinale, sunt cauzate de stimularea centrilor medulari şi nu au origine gastrointestinală: anorexie; greţuri; vărsături; diaree; dureri abdominale. Examenul fizic digestiv este de obicei nespecific.

Manifestări neurologice: confuzie, somnolenţă, extrem de rar convulsii; depresie, labilitate emoţională, delir, ocazional halucinaţii, psihoze; cefalee, ameţeli; parestezii, nevralgii; afazie.

Manifestări oculare: vedere neclară, vedere cu halou; tulburări în percepţia culorilor, xantopsie (vedere în galben); diplopie, scotoame; fotofobie.

Manifestări diverse: ginecomastie (în uzul cronic); reacţii alergice.

Semnele de suspiciune a toxicităţii la pacientul digitalizat sunt reprezentate de: apariţia de simptome dispeptice noi; apariţia de simptome neurologice sau oftalmologice noi; apariţia unor tulburări de ritm şi de conducere; prezenţa factorilor predispozanţi (tabelul 2).

Tabelul 2. Factorii predispozanţi ai toxicităţii digitalice

- Tulburări hidroelectrolitice
  - hipopotasemie (terapie cu diuretice)
  - hipomagneziemie (alcoolism, malabsorbţie intestinală, terapie cu diuretice)
  - hipercalcemie (hiperparatiroidism, tumori)
- Tulburări acido-bazice - acidoza inhibă pompa de Na^+/K^+
- Boli pulmonare cronice - datorită asocierii cu tonusul simpatic crescut
- Boli cardiace - cresc sensibilitatea miocardului la digitalice
  - boli cardiace ischemice
  - cardiomiopatie hipertrofică
  - insuficienţă cardiacă congestivă
  - miocardite
- Insuficienţa renală cronică - prin scăderea ratei de filtrare glomerulară
- Vârsta înaintată - datorită reducerii funcţiei renale şi excreţiei drogului, precum şi a masei musculare reduse
- Bolile tiroidiene (hipotiroidismul) - scad volumul de distribuţie şi cresc sensibilitatea miocardului
- Administrarea concomitentă de droguri: chinidină, verapamil, amiodaronă, propafenonă, diuretice, indometacin, simpatomimetice, eritromicină, tetraciclină, anticolinergice

Confirmarea paraclinică

Determinarea concentraţiei plasmatice a glicozidelor digitalice prin dozare radioimunologică (RIA).

- Incidenţa crescută a toxicităţii digitalice este asociată cu nivele serice peste 2.5-3 ng/ml pentru digoxin şi 35 ng/ml pentru digitoxin.
- Nivelele serice trebuie determinate la cel puţin 6 ore de la ultima doză în terapia cronică (nivelele postdistribuţie se corelează mai bine cu

toxicitatea) şi la 1-2 ore în intoxicaţiile acute (pentru confirmarea ingestiei).

- Nivelele plasmatice nu sunt corelate obligatoriu cu severitatea toxicităţii în special în intoxicaţiile acute;

Determinarea electroliţilor serici :

- K^+ (valori crescute în intoxicaţiile acute, ce pot fi corelate cu toxicitatea clinică - reflectă nivelul de inhibiţie al enzimei ţintă; valori normale sau scăzute în intoxicaţiile cronice datorită uzului concomitent de diuretice).
- Na^+, Ca^+, Mg^+, Cl^-, CO_2^-

Investigarea funcţiei renale : uree, creatinină.

ECG - toxicitatea digitalică trebuie diferenţiată de efectul digitalic care apare la concentraţii terapeutice.

Efectul digitalic (fig. 1):

- adâncirea segmentului ST „în ghirlandă" (mustaţa lui Salvador Dali)
- scurtarea intervalului QT
- scăderea amplitudinii undei T
- alungirea intervalului PR

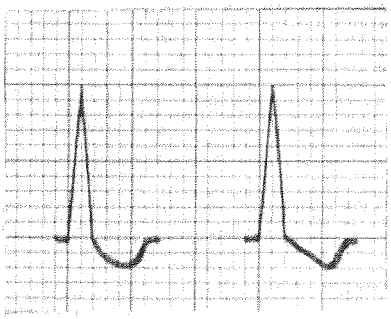


Fig. 1 Efectul digitalic : aspectul caracteristic al complexului ST-T

În general, intoxicaţia digitalică poate determina **orice aritmie şi blocuri atrioventriculare de toate gradele**. Nicio modificare nu este patognomonică dar mai specifice sunt: tahicardia ventriculară bidirecţională, tahicardia atrială cu bloc AV, fibrilaţia atrială cu răspuns ventricular lent, şi ritmul joncţional accelerat. Fibrilaţia atrială şi flutterul atrial cu răspuns ventricular rapid sunt aritmiile cel mai puţin probabil a fi cauzate de intoxicaţia digitalică.

Prognostic

Variază în funcţie de gravitatea manifestărilor clinice, în special a aritmiilor. Factori de prognostic negativ:

- Vârsta peste 55 de ani
- Prezenţa afecţiunilor cardiace anterioare
- Bloc atrio-ventricular de grad înalt în special asociat cu bradicardie severă
- Potasiul seric peste 5,5 mEq/l – numai pentru intoxicaţiile acute

Tratament

Măsuri prespital

1. oxigenoterapie
2. monitorizare cardiacă
3. linie de acces intravenos
4. atropină - în caz de bradiaritmii , lidocaină - indicată pentru tahicardia ventriculară

Tratament în spital

1. Continuarea măsurilor prespital

2. Decontaminare :

- lavajul gastric şi provocarea de vărsături sunt de evitat datorită efectului de stimulare vagală cu precipitarea sau agravarea tulburărilor de ritm şi de conducere.
- cărbunele activat - previne absorbţia drogului din intestin, dozele repetate întrerupând recircularea enterohepatică şi fiind utile în special la pacienţii cu funcţie renală deficitară. Are beneficii mari în primele 4 h de la ingestie cu maximum de efect în primele 30 de minute. Se administrează iniţial 1g/kgc po, se repetă la 2-4 h cu 0,5g/kgc; la copii 1-2 g/kgc.
- Colestiramina poate fi utilizată pentru a preveni recircularea enterohepatică, prin formarea de complexe neabsorbabile cu acizii biliari din intestin (nu sunt în prezent suficiente studii). Dozele folosite sunt de 4 g p.o. la 6 ore (în suspensie).

3.Corectarea tulburărilor electrolitice

- Hiperpotasemia (> 5.5 mEq/l): bicarbonat de Na; glucoză + insulină; polistiren-sorbitol (Kayexalat) – răşină schimbătoare de ioni care chelează K^+ intestinal – 0,5 g/kgc; calciu este contraindicat deoarece poate precipita tahicardia sau fibrilaţia ventriculară.

Atenţie la producerea hipopotasemiei când se administrează Digibind concomitent cu măsurile propuse!

– Hipopotasemia: când K < 4 mEq /l ; în prezenţa BAV doar la valori < 3 mEq /l. Corectarea hipopotasemiei este o etapă importantă în intoxicaţiile cronice.

4.Tratamentul aritmiilor

Bradiaritmii:

- la pacienţii hemodinamic stabili : întreruperea administrării drogului; monitorizare; hidratare pentru optimizarea clearance-ului renal.
- la pacienţii hemodinamic instabili: atropină (0,4 mg i.v.; se repetă după 1-2 ore, la copii 0,01-0,03 mg/kgc i.v.) sau izoproterenol; în absenţa răspunsului – pacingul cardiac; răspuns excelent la Digibind.

Tahiaritmii:

- lidocaină – 1-3 mg/kgc i.v. în bolus, cu doză de menţinere 1-4 mg/minut;
- fenitoină –1.5 mg/kgc la fiecare 5 minute până la o doză de încărcare de 15 mg/kg;
- sulfat de magneziu – 2 g i.v. în bolus apoi 1-2 g/h ; se va monitoriza magneziemia la fiecare 2 ore pentru a menţine un nivel plasmatic de 4-5 mEq/l;
- se vor evita antiaritmicele din clasa Ia, Ic, betablocantele şi blocantele canalelor de calciu deoarece scad conducerea atrio-ventriculară;
- cardioversia trebuie evitată deoarece poate cauza tulburări de ritm şi de conducere severe. La pacienţii la care este necesară (tahicardia şi fibrilaţia ventriculară) vor fi utilizate intensităţi mici 25-50 jouli.
- în lipsa răspunsului la tratament convenţional – Digibind.

5. Hemodializa şi hemoperfuzia nu sunt eficiente datorită volumului larg de distribuţie.

6. ANTIDOT: Fragmente de anticorpi digoxin-specifici (Digibind).

Sunt obţinute din anticorpi produşi la oaie prin imunizare cu digoxină cuplată cu proteine antigenice (albumină umană).

Nivelele plasmatice de digoxin cresc după administrarea de Digibind şi pot fi greşit interpretate dacă se măsoară prin metode care evaluează şi digoxinul legat.

Indicaţii:

- Aritmii cu risc vital (tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară, bradicardie severă, bloc AV grad 2 sau 3 care nu răspunde la atropină)
- Hiperpotasemie peste 5.5 mEq/l
- Ingestie de digoxin peste 10 mg la adulţi sau peste 0.3 mg/kgc la copii
- Nivele serice de digoxin postdistribuţie (peste 6-8 ore postingestie) peste 6 ng/ml
- Alterarea statusului mental atribuită intoxicaţiei

Posologie :

Intoxicaţia acută:

- dacă doza de digitalice este cunoscută
  - Număr de fiole administrate = doza de digoxin ingerată (mg) x 0.8/0.5 (biodisponibilitatea digoxinei este de 80%)
  - Număr de fiole administrate = doza de digitoxin ingerată (mg) / 0.6
- dacă nivelul plasmatic de digitalice este cunoscut
  - Număr de fiole administrate = [concentraţia serică de digoxin în ng/ml x greutatea în kg] / 100
  - Număr de fiole administrate = [concentraţia serică de digitoxin în ng/ml x greutatea în kg] / 1000
- dozaj empiric – 5-15 fiole

Intoxicaţia cronică:

- prin formule ce se bazează pe nivelul plasmatic de digitalice (menţionate mai sus)
- dozaj empiric
  - adulţi – 1-4 fiole
  - copii sub 20 kg – 1-2 fiole

1 fiolă conţine 38 mg fragmente Fab ce leagă 0,5 mg digoxin sau 0,6 mg digitoxin.

Doza calculată se administrează în perfuzie i.v. timp de 30 minute. În caz de oprire cardiacă, şoc sau ischemie, Digibindul poate fi administrat în bolus, în câteva minute.

Răspunsul iniţial apare obişnuit după 30 de minute cu maximul până la 6 ore, intoxicaţiile severe necesitând aproximativ 13 ore pentru stabilizarea aritmiilor.

Reacţii adverse :

- Reacţii alergice – rare ; administrarea poate fi precedată de testare cutanată
- Agravarea insuficienţei cardiace preexistente
- Hipopotasemie – reactivarea pompei de Na^+-K^+
- Creşterea răspunsului ventricular la pacienţii cu fibrilaţie atrială - stoparea efectului digitalei asupra nodului atrio-ventricular

Managementul pacientului cu intoxicaţie digitalică

Pacienţii cu intoxicaţie acută ce prezintă aritmii cu risc vital trebuie internaţi într-o unitate de terapie intensivă.

La pacienţii cu intoxicaţie acută fără manifestări cardiace sunt necesare 6-12 ore de monitorizare. În absenţa tulburărilor de ritm şi de conducere, a nivelelor toxice de digitalice şi a hiperpotasemiei pacientul poate fi trimis la domiciliu, sub supravegherea medicului de familie.

La pacienţii cu intoxicaţie cronică şi fără simptome cardiace, după corecţia factorilor care au condus la toxicitate şi după întreruperea digitalicelor, pacientul poate fi urmărit în continuare de medicul de familie.

Criterii pentru admiterea în spital: instabilitate hemodinamică; tulburări de ritm şi de conducere refractare; tulburări electrolitice severe; deshidratare; tentativă de suicid.

Pacienţii cu tentativă de suicid trebuie să beneficieze de asistenţă psihiatrică.

DE REŢINUT!

1. Fereastra terapeutică foarte mică reprezintă o problemă a terapiei digitalice.
2. Trebuie suspicionată intoxicaţia digitalică la orice pacient cu acuze gastro-intestinale sau oculare care prezintă tulburări de ritm şi de conducere nou instalate.
3. Electrocardiografic toxicitatea digitalică trebuie diferenţiată de efectul digitalic care apare la concentraţii terapeutice.
4. Lavajul gastric şi provocarea de vărsături sunt de evitat datorită efectului de stimulare vagală cu precipitarea sau agravarea aritmiilor.
5. Este contraindicată administrarea de calciu în tratamentul hiperpotasemiei deoarece poate precipita tahicardia sau fibrilaţia ventriculară.
6. Cardioversia poate fi efectuată cu energii mici doar în cazul tahiaritmiilor cu risc vital.
7. Hemodializa şi hemoperfuzia nu sunt eficiente datorită volumului larg de distribuţie.

Bibliografie

1. Abad-Santos F., Carcas A.J., Ibanez C., Frias J. - Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. Ther Drug Monit 2000;22(2):163-8.
2. Aronson J.K. – Digitalis. In : Weatherall D.J.,ed. Oxford Textbook of Medicine. New York : Oxford University Press, 1999, 13.101-13.105.
3. Borron S.W., Bismuth C., Muszynski J. - Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. Drugs Aging, 1997;10:18–33.
4. Ellenhorn M.J. - Digitalis. In: Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd ed., Williams & Wilkins; 1997, 451-456.

5. Goldberger A.L. - Digitalis Toxicity. In: Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 6th ed., Mosby, Inc. 1999, 188-195.
6. Ide B., Drew B.J. - The many rhythms of digitalis toxicity. Prog Cardiovasc Nurs 1998 Winter; 13(1):41.
7. Katzung BG, Parmley WW. - Cardiac glycosides & other drugs used in congestive heart failure. In: Katzung BG, ed. Basic & clinical pharmacology. 7th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 1998, 197-215.
8. Kelly R.A., Smith T.W. - Antibody therapies for drug overdose. In: Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TR, eds. Therapeutic Immunology. Boston, Mass: Blackwell Scientific; 1996;27:353–362.
9. Linden C.H. - Digitalis Glycosides. In: Ford Clinical Toxicology, 1st ed., W. B. Saunders Company, 2001, 379-391.
10. Ma G., Brady W.J., Pollack M., Chan T.C. - Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. J Emerg Med 2001 Feb; 20(2):145-52.
11. Roberts D.J. – Digitalis. In : Marx: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 5th ed., Mosby, 2002, 2104-2108.
12. Rothrock S.G., Tarascon Adult Emergency Pocketbook, 2nd Ed., Tarascon Publishing, p.147-148, 2002.
13. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.1, (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victorița Simionescu, Ovidiu Petris,), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2005.
14. Stroescu V., Fulga I. – Farmacologie. Editura All, ed. a V-a, București 2002, 231-239.
15. *** Digoxin Immune Fab In : Mosby's Genrx - The Complete Reference For Generic And Brand Drugs, 9th ed., 1999.

INTOXICAŢIA CU ALCOOL METILIC

Date despre toxic

- CH_3OH, GM: 32
- volatilitate mare,
- punct de îngheţ scăzut, T= -97^{0}C.

Metanolul, deşi foarte toxic în cantităţi începând cu "o singură gură" (15 ml.) din produs, are o răspândire largă în habitatul uman:

- lichidul antigel (soluţie concentrată 100%),
- soluţii spălat parbrize (30-40%),
- în carburanţi (4%),
- în solvenţi pentru vopsele şi lacuri, diferite concentraţii,
- băuturi alcoolice de producţie ilicită,
- în vinuri şi ţuică, rezultat în urma fermentării.

Rapel fiziopatologic

- Căi de pătrundere în organism: ingestie accidentală sau voluntară, intoxicaţie inhalatorie (accidentală în industriile în care se utilizează metanolul sau deliberată la cei ce se droghează cu solvenţi), absorbţia transcutanată.
- Metanolul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal, concentraţiile maxime survenind la 30-90 minute după ingestie.

Doza letală are variaţii mari (de la 15 ml. până la 500 ml.) cu o medie de 30 ml. metanol 40%.

- Alcoolul metilic este toxic prin metaboliţii săi.
- 90-95% din metanol este metabolizat la nivel hepatic şi doar 5-10% din alcoolul metilic (75%) este eliminat nemodificat la nivel pulmonar şi renal.
- Eliminarea depinde de concentraţia serică a metanolului: eliminare rapidă, cu un timp de înjumătăţire de 3 ore la concentraţii serice sub 20 mg/dl (sau în cursul hemodializei) şi lentă, 8,5 mg/dl/oră la concentraţii serice mai mari. Coingestia de etanol modifică eliminarea metanolului, crescând timpul de înjumătăţire.
- Toxicitatea sa se datorează metaboliţilor: *formaldehida* (rezultată din acţiunea alcooldehidrogenazei asupra alcoolului metilic) are o durată scurtă de viaţă - timp de înjumătăţire de ordinul minutelor - fiind metabolizată de alatdehidrogenază în *acid formic*, cel de-al doilea metabolit implicat în toxicitatea metanolică.
- Formaldehida inhibă pigmentul respirator Warburg generând acidoză lactică (acidoza metabolică este un mecanism toxicologic ce caracterizează intoxicaţia cu alcool metilic) dar exercită şi efecte toxice directe (retină, tracturi nervoase etc.).

- Acidul formic este considerat toxina principală responsabilă majoritar de **acidoza metabolică, toxicitatea oculară** (inhibă citocromoxidaza de la nivelul structurilor fundului de ochi), **toxicitate nervoasă** (distrugerea axoplasmei se datorează afectării funcţiilor mitocondriale şi scăderii producţiei de ATP). Umflarea axonilor de la nivelul discului optic şi edemul local contribuie la producerea tulburărilor de vedere.
- Spre deosebire de formaldehidă, acidul formic este metabolizat mult mai lent, acumulându-se la nivelul organismului. Degradarea ulterioară a acidului formic este folat-dependentă, ceea ce face ca la pacienţii cu deficienţă în folaţi toxicitatea metanolului să fie mai mare datorită acumulării crescute de acid formic.

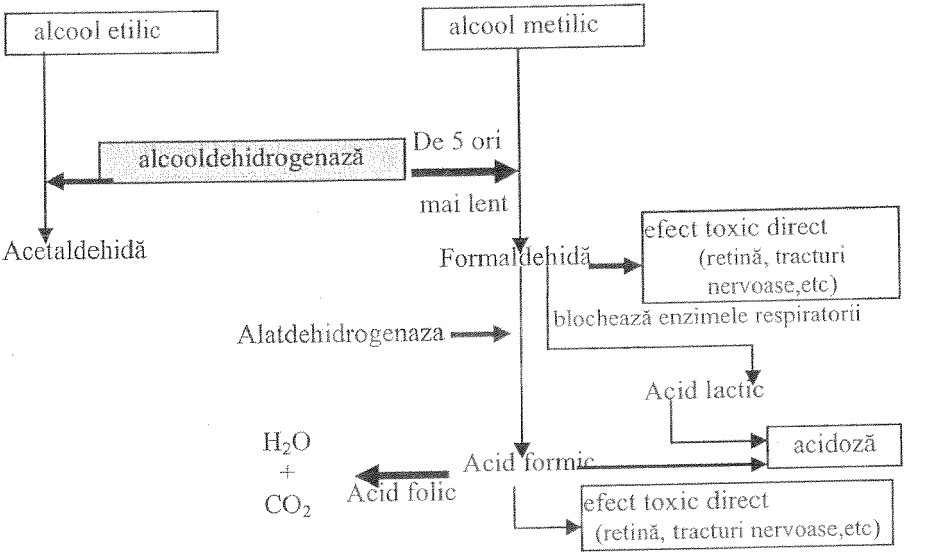


Figura 1

Diagnostic clinic

1. Perioada de latenţă – variază de la *40 de minute* până la *72 de ore* de la ingestia toxicului (de obicei este de 12-24 ore). Coingestia de etanol prelungeşte această perioadă de latenţă (40-50 de ore).

Alcoolul metilic nu produce starea ebrioasă caracteristică intoxicaţiei cu alcool etilic decât în mică măsură (compararea stării de beţie induse, pe baza numărului de atomi de carbon din molecula alcoolului: metanol< etanol< etilenglicol< izopropanol).

2. Tabloul clinic al intoxicaţiei cu metanol: - simptomatologia nu se corelează cu cantitatea de metanol ingerată sau cu severitatea intoxicaţiei.

- **Tulburări ale vederii** (prezente la 50% din pacienţi): manifestări variate, de la pete galbene, vedere în ceaţă, neclară sau "ca printr-o furtună de zăpadă", la scotoame centrale sau îngustarea concentrică a câmpului vizual, fotofobie sau chiar orbire. Obiectiv, midriază fixă sau cu reflex fotomotor leneş. Frecvent se asociază scăderea acuităţii vizuale. Orbirea se poate instala brusc sau progresiv, putând fi tranzitorie sau definitivă.
- **Semne de acidoză**: dispnee de tip Kussmaul
  - decesul survine de obicei prin stop respirator instalat brusc;
  - statusul cardiovascular este în general bine menţinut până în stadiile finale (hipotensiunea, bradicardia sunt semne tardive asociate cu un prognostic rezervat).
- **Fenomene nervoase**: cefalee, vertije, astenie, agitaţie, delir, convulsii, hipotermie, insuficienţă respiratorie de origine centrală (a fost documentată prin RMN necroză corticală şi la nivelul putamenului). Acestea evoluează spre diferite grade de afectare a stării de conştienţă de la obnubilare până la stadiul de comă depăşită. În intoxicaţiile prin ingestie, coma este de tip convulsivant fiind întreruptă de crize de hipertonie musculară şi convulsii tonico-clonice. În intoxicaţiile prin inhalare, manifestările de tip comatos sunt neobişnuite.
- **Fenomene iritative** datorate efectului direct asupra:
  - mucoaselor tractului digestiv: vărsături uneori sangvinolente, dureri abdominale violente, predominant epigastrice;
  - tegumentelor (dermatoze);
  - mucoasei conjunctivale (conjunctivită acută);
  - mucoaselor căilor respiratorii (traheobronşită acută).

Diagnostic paraclinic:

- **acidoza metabolică**, uneori deosebit de severă (pH arterial sub 7,1, Pa CO_2 sub 30 mm Hg). Severitatea simptomelor se corelează cu severitatea acidozei. Scăderea pH-ului nu survine mai rapid de 6 ore de la ingestie, pe când rezerva alcalină se corelează slab cu durata scursă de la intoxicaţie.

Documentarea acidozei reprezintă în caz de diagnostic de intoxicaţie cu metanol un criteriu singur suficient pentru iniţierea tratamentului, de aceea pacieţii vor fi monitorizaţi din acest punct de vedere (determinări repetate la 2-4 ore).

- **nivelurile serice de metanol** şi/sau de acid formic

Concentrația de metanol seric:

- 0-20 mg/dl de obicei asimptomatic;
- 20-50 mg/dl necesită tratament;
- peste 50 mg/dl necesită metode de epurare extracorporeală;
- peste 150 mg/dl – potențial letal în absența tratamentului.

În general, concentrații de metanol peste 20 mg/dl sunt considerate toxice și reprezintă un criteriu singur suficient pentru inițierea tratamentului.

Nivelurile serice de acid formic se determină în caz de metanol seric sub 20 mg/dl la care se suspectează clinic intoxicația cu prezentare tardivă la medic (niveluri serice crescute de acid formic diagnostichează intoxicația cu alcool metilic chiar dacă între timp nivelurile de metanol s-au redus).

Metanolul poate fi dozat și din urină, metodă utilă mai ales în diagnosticul expunerilor cronice profesionale la metanol.

- **gaura osmolală** dacă nu putem determina metanolul seric.
  - nespecifică, sensibilitate mică dar foarte utilă în ghidarea terapiei;
  - gaura osmolală = osmolalitatea măsurată – osmolalitatea calculată.

Gaura osmolală = osmolalitatea măsurată (valori normale 285-300 mOsm/kg) – *[2Na^++ (uree/2,8) + (Glicemie/18) + (Alcool/N)]*, unde N=GM a alcoolului toxic/10 (N= 4,6 (etanol); 6,4(izopropanol); 3,2 (metanol); 7,6 (propilenglicol); 6,2 (etileglicol).

- *valori normale: 2 ± 6 mOsm/kg* (valori în afara acestui interval se explică prin intervenția ultimei fracții din osmolalitatea calculată -Alcool/N)

Persistența unei găuri osmolale anormal de mari se datorează atunci exclusiv alcoolului toxic suspectat.

- diferențierea între tipurile de alcooli toxici implicați se realizează ulterior pe baza semnelor clinice, a unor teste complementare.
- alte condiții pentru o gaură osmolală mare sunt: insuficiența renală, septicemia, hiperproteinemiile, hiperlipemiile.
- o gaură osmolală calculată normală nu exclude toxicitatea deoarece gaura osmolală de referință a pacientului este rareori cunoscută.

- **gaura anionică** – are o utilitate similară găurii osmolale, valori crescute ale acesteia putându-se datora de asemenea unor numerosi compuși (monoxid de carbon, cianuri, corpi cetonici, toluen, paraldehidă, fenformin, fier, izoniazidă, salicilați, uremiei din insuficiența renală, cetoacidozei diabetice, etilenglicolului, acidozei lactice) printre care și metanolul.
  - *Gaura anionică = [Na+] – ([HCO_3-] + [Cl-]);* V.N: 12-16 mEq/l
  - O gaură anionică mult crescută este mai des întâlnită în intoxicația cu metanol decât în intoxicația cu ceilalți alcooli.

- **Alte analize de laborator:**

- **glicemia**: posibil valori scăzute, poate ajuta la diferențierea de intoxicația prin izopropanol fiind foarte utilă în diferențierea de acidoza diabetică (ce evoluează cu hiperglicemie);

- **hematologic**: – posibil anemie;

- **hidroelectrolitic**: hipomagnezemie, hipopotasemie, posibil datorită cuplării potasiului într-o sare cu acidul formic. Asocierea acidozei metabolice cu hipopotasemia este sugestivă pentru intoxicația cu metanol;

- **Amilaza serică**: valori crescute în peste 2/3 din cazuri.

- **Examen oftalmologic** – scăderea acuității vizuale, îngustare concentrică a câmpului vizual.

- **Examen fund de ochi**: edem al retinei sau hiperemie a discului optic; atrofie optică în stadii tardive. Tulburările de vedere pot apărea și în absența modificărilor detectabile prin examen fund de ochi.

- **RMN** – poate fi util în evaluarea pacienților cu nevrită optică toxică indusă de metanol.

Evoluție, prognostic, complicații

Intoxicația acută cu metanol poate evolua spre comă și deces prin depresie respiratorie și/sau colaps cardio-vascular, prin depresie a centrilor nervoși superiori.

Metanolul poate cauza orbire. Pancreatita necroticohemoragică a fost evidențiată drept complicație, la necropsiile cazurilor de intoxicație cu metanol.

Prognosticul pacienților intoxicați cu metanol este net ameliorat în condițiile unui tratament adecvat instituit precoce. O durată mai mare de 10 ore între ingestia toxicului și inițierea tratamentului reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.

Prognosticul nu depinde de concentrația serică de metanol ci de gradul acidozei metabolice și foarte probabil de nivelurile plasmatice de acid formic (peste 0,5 g/l: factor de prognostic nefavorabil), dar studiile care să confirme această ipoteză logică nu au fost, până în prezent, suficient argumentate.

Tratament

1. ***Asistarea pacienților din punct de vedere al funcției respiratorii*** **și respectiv** ***circulatorii***, dacă este necesar.
2. ***Măsuri de epurare a toxicului până la absorbție***:
   - ⇒ sirop de ipecca- periculos de utilizat, deprimă suplimentar sistemul nervos central;
   - ⇒ lavaj gastric –în prima oră de la ingestia toxicului;

⇒ administrarea de cărbune activat se poate dovedi dăunătoare (risc de bronhoaspirație la persoanele cu stare de conștiență afectată).

3. Antidot - preocuparea terapeutică antidotică rezidă în împiedicarea, întârzierea metabolizării hepatice a metanolului de către alcooldehidrogenază.

ALCOOLUL ETILIC

- etanolul are o afinitate de 10-20 de ori mai mare pentru alcool dehidrogenază comparativ cu metanolul;
- astfel, metanolul poate să fie eliminat din organism sub formă nemetabolizată (fiziologic sau prin metode de epurare extracorporeală);
- în absența utilizării epurării extracorporeale intervenția terapeutică este una minimă (acceptabilă doar în formele ușoare de intoxicație), realizând doar o amânare a efectelor toxice ale metanolului (clearence-ul renal al metanolului în timpul perfuziei cu etanol este scăzut –27,5 ± 4,1 ml/min – și depinde și de starea funcției renale);
- cantitatea de *alcool etilic* necesară - doze cât mai mari, dar fără ca prin aceasta să adăugăm o toxicitate suplimentară (și o toxicitate etanolică) ; o alcoolemie de 1-1,5 g ‰ oferă protecție pentru majoritatea intoxicațiilor cu etilenglicol (alcooldehidrogenaza este influențată când nivelul seric depășește 0,5 g ‰), iar concentrații de 100-150 mg/dl saturează complet alcooldehidrogenaza. În consecință, tratamentul va fi condus prin titrarea dozelor de alcool etilic în funcție de valorile alcoolemiei și de apariția eventualelor reacții toxice etilice;
- calea de administrare - per os (necesită stare de conștiență păstrată, asigură fluctuații mari ale alcoolemiei, poate induce gastrite) sau intravenos (asigură alcoolemii constante);
- pericolele administrării etanolului:
  - interferarea cu droguri deprimante ale SNC coingerate;
  - este posibilă inducerea de hipoglicemii (se administrează cu glucoză).
- inițierea tratamentului trebuie să fie precedată de determinarea nivelului alcoolemiei preexistent (dacă aceasta este >100 mg/dl se poate trece direct la tratament cu doza de întreținere). Prezintă ca inconvenient riscul de tromboflebită.
- Întreruperea tratamentului cu etanol se va face când nivelul de metanol seric este mai mic de 20 mg/dl, deși există păreri care susțin continuarea tratamentului până ce nivelurile de metanol ajung la zero.

FOMEPIZOL (4-metil pirizol, 4-MP, Antizol)

- alcool dehidrogenaza are o afinitate mai mare pentru fomepizol față de metanol (chiar și față de etanol);

• prezintă un profil de siguranţă superior etanolului (nu necesită monitorizare în timpul terapiei);

• preţ de achiziţie ridicat (4000 USD/cutie);

• administrarea concomitentă de fomepizol scade rata eliminării de etanol la 40% la voluntarii sănătoşi, iar etanolul scade rata eliminării fomepizolului cu 50%;

• în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală se interzice administrarea nediluată sau în bolus;

• reacţii adverse descrise: vertije, rush cutanat, creşteri asimptomatice ale transaminazelor hepatice, eozinofilie;

• şi în cazul fomepizolului şi a etanolului dozele trebuiesc ajustate în cursul hemodializei;

• tratamentul antidot trebuie iniţiat precoce în cazul suspiciunii de intoxicaţie cu metanol şi/sau nivel seric de metanol mai mare de 20 mg/dl.

BICARBONATUL DE SODIU

• acţionează antidotic deoarece la pH alcalin, acidul formic se menţine nedisociat, ca şi anion ce nu poate traversa bariera hematoencefalică (astfel, este împiedicat accesul acidului formic în SNC şi la nervul optic);

• corectează acidoza metabolică;

• fiind necesare doze mari de bicarbonat există riscul suprahidratării

• Tratamentul se va ghida în funcţie de pH-ul serului, având ca indicator paraclinic de eficienţă, alcalinizarea urinilor.

ACIDUL FOLIC (leucovorin)

• se administrează (mai multe zile) în scopul potenţării metabolizării folat dependente a acidului formic în dioxid de carbon şi apă;

• *Doze recomandate:* 50 mg acid folic intravenos la 4-6 ore. Leucovorinul (acid folinic) este forma activă a folaţilor fiind recomandat a fi administrat în doze de 1-2 mg/kg corp intravenos la 4-6 ore.

4. Metode de epurare a toxicului după absorbţie:

• **Diureza forţată** are recomandări deoarece metanolul este excretat renal. Prezintă risc de edem cerebral sau sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA);

• **Hemodializa** necesită continuarea metodelor antidot expuse anterior, cu creşterea dozelor acestora.

Prin hemodializă eliminarea metanolului (precum şi a principalului metabolit toxic- acidul formic) se realizează de 40-50 de ori mai rapid decât prin clearence-ul renal.

Indicaţiile hemodializei:

1. doză de metanol pur ingerată mai mare de 30 ml;
2. metanol seric peste 50 mg/dl;
3. acidoză metabolică severă (pH sub 7,2) sau care nu răspunde la tratamentul cu bicarbonat de sodiu;
4. posibilităţi de eliminare renală reduse, prin insuficienţă renală;
5. existenţa tulburărilor de vedere atribuibile intoxicaţiei cu metanol.

DE REŢINUT!

1. Metanolul, deşi foarte toxic, are o mare răspândire în habitatul uman.
2. Metanolul este toxic prin metaboliţii săi: formaldehida şi acidul formic, care determină acidoză metabolică şi efecte toxice directe asupra structurilor nervoase (afectare oculară frecventă).
3. Intoxicaţia cu metanol poate avea consecinţe foarte severe, incluzând orbire şi/sau decesul pacienţilor.
4. Clinica este dominată de semne de acidoză, tulburări de vedere, tulburări neurologice şi gastrointestinale.
5. Simptomatologia nu se corelează cu cantitatea de metanol ingerată sau cu severitatea intoxicaţiei.
6. Folositor diagnosticului şi în ghidarea tratamentului este dozarea serică a metanolului şi/sau acidului formic.
7. Administrarea de antidot (alcool etilic sau fomepizol) realizează doar amânarea transformării metanolului în produşi toxici, un tratament integrat trebuind să se adreseze şi urgentării eliminării din organism a acestuia.
8. Hemodializa are o eficienţă foarte bună (eliminarea întregii cantităţi de metanol în doar 5 ore). Necesită cantităţi crescute din drogurile dializabile utilizate concomitent în terapie (exemplu alcool etilic, fomepizol, bicarbonat).

Bibliografie:

1. Arafat Raed, Alcooli toxici, Volumul cursului de urgenţe toxicologice Tg. Mureş oct.2002, 127 - 134
2. Carroll RB. Analysis of alcoholic beverages by gas-liquid chromatography. QJ Stud Alcohol 1970; 5(Suppl)6-19.
3. Egland G. Ann, Landry R. Douglas, Toxicity Alcohols, www.emedicine.com-emerg-topic19.htm;
4. Ellenhorn J. Matthew, Chemicals, Alcohols and Glycols. Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, cap 55, 1127-66;

5. Glaser DS: Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. Ann Emerg Med 1996 Mar; 27(3): 343-6
6. Goldfrank R. Lewis, Flomenbaum E. Neal, Toxic Alcohols. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Sixth Edition 1998, 1049-71;
7. McGuigan MA. Analysis of the temporal development of acidosis in uncomplicated methanol poisoning. Ann Emerg Med 1995;26:725.
8. Mogoș Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, vol.2- Intoxicații nemedicamentoase, Ed. Medicală, 1990
9. Șorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicații nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victoriţa Șorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009
10. Swartz RD, Millman RP, Billi JE et al. Epidemic methanol poisoning: clinical and biochemical analysis of a recent episode. Medicine 1981;60:373-382
11. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997
12. Voicu V.A., Macovei R., Mivlea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, 1999

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ALCOOL ETILIC

Date despre toxic

- lichid incolor, volatil, inflamabil, care se dizolvă în apă;
- alcoolul oficinal 95% are o concentraţie de 92,5% alcool pur;
- concentraţia de alcool pur, exprimată în volume la %, a diferitelor băuturi alcoolice naturale sau artificiale este diferită: berea conţine 2-6%, vinurile naturale 6-14%, vodca 40%, lichiorurile şi romul 35-50%, whisky şi ginul 40-55%;
- concentraţia de etanol în grame se calculează înmulţind cifra gradelor alcoolice ale unei băuturi cu 0,79 (ce reprezintă densitatea alcoolului).

Rapel fiziopatologic

- absorbţia – de la nivelul tubului digestiv; difuzează rapid în ţesuturi, unde este supus metabolizării;
- ingestia a 1g de alcool pur/kgc realizează o alcoolemie de 1 g/l;
- alcoolemia este maxim la 20-30 minute de la ingestia alcoolului pe stomacul gol şi la 1-2 ore, dacă ingestia s-a produs postprandial;
- distribuţia alcoolului se realizează la nivelul creierului (cea mai mare parte) şi la nivelul plămânilor, splinei, rinichilor, ficatului;
- metabolizarea are loc la nivelul ficatului (90% din alcoolul absorbit), sub acţiunea alcooldehidrogenazei (rezultă acetaldehidă). La un individ sănătos se metabolizează aproximativ 10 g alcool/oră.
- cantităţi foarte mici se elimină prin urină şi aerul expirat (eliminarea poate fi grăbită prin creşterea diurezei şi hiperventilaţie). O alcoolemie de 1 g/l dispare complet în aproximativ 6-7 ore.

Date farmacodinamice

1. *Toxicitatea asupra sistemului nervos central*
   - deprimant al sistemului nervos central (doza letală - 300-400 ml/kgc) putând induce toate stadiile de narcoză;
   - acţiune progresivă, descendentă asupra diverselor etaje nervoase;
   - efectele asupra SNC sunt mai marcate când concentaţia creşte şi dacă ritmul de creştere este mai lent;
   - vascularizaţia cerebrală bogată explică efectele imediate ale alcoolului asupra sistemului nervos central.
2. *Toxicitatea asupra inimii*
   - produce tahicardie, tulburări de ritm sau conducere, vasodilataţie cutanată, oscilaţii tensionale.
3. *Toxicitatea asupra aparatului digestiv*

- creşte secreţia şi motilitatea gastrică, precum şi riscul producerii hemoragiilor digestive superioare.

4. ***Toxicitatea hepatică***
   - determinată în cea mai mare parte acţiunii acetaldehidei.
5. ***Toxicitatea asupra rinichilor***
   - reprezentată de creşterea diurezei şi acidifierea urinii.
6. ***Toxicitatea asupra sistemului hematopoietic***
   - anemie de tip megaloblastic, trombocitopenie, leucopenie (tabel 1).

Tabel 1. Consecinţele clinice ale consumului acut şi cronic de etanol

Efecte acute	Efecte cronice
1. Intoxicaţia alcoolică simplă;	1. Dezvoltarea toleranţei;
2. Comă alcoolică;	2. Dezvoltarea dependenţei fizice;
3. Exitus prin paralizie respiratorie şi a altor centri vitali în creier;	3. Boli hepatice (ficat gras, hepatită, ciroză); Gastrită şi pancreatită.
4. Exitus sau complicaţii cauzate de utilizarea combinată alcool + alte droguri.	4. Cardiomiopatie, tulburări endocrine;
	5. Anemie;
	6. Creşterea incidenţei bolilor infecţioase (pulmonare) a cancerului orofaringian;
	7. Afectarea ireversibilă a celulelor cerebrale;
	8. Degenerare cerebeloasă;
	9. Sindrom Wernicke-Korsakoff;
	10. Sindrom de alcoolism fetal.

Diagnostic clinic
Clasic, intoxicaţia acută cu alcool etilic are trei stadii de evoluţie (tabel 2):

Particularităţi clinice ale intoxicaţiei acute cu alcool etilic în anumite situaţii:

a) etilicii cronici sau dipsomanii
- pot rămâne conştienţi chiar la valori mari ale alcoolemiei, de peste 3 g/l

Tabel 2. Corelaţia concentraţie-efect la etanol în intoxicaţia acută

Etapa	Starea clinică (simptome)	Alcoolemia (g/l)	Aria SNC afectată
Faza de excitaţie	*Uşoară* Scăderea inhibiţiilor; Tulburări vizuale uşoare; Scăderea vitezei de reacţie; Creşterea încrederii.	0,5-1	Lob frontal
Faza medico-legală (beţia)	*Medie* Ataxie; Tulburări de vorbire; Scăderea performanţei motorii; Scăderea atenţiei; Diplopie, midriază; Alterarea percepţiei; Tulburări de echilibru; Facies roşu, transpiraţie excesivă; Tulburări digestive (vărsături).	1,5-3	Lob parietal Lob occipital Cerebel
Faza comatoasă	*Severă* Alterarea vederii; Tulburări grave de echilibru; Stupor.	3-5	Lob occipital Cerebel Diencefal
	Comă liniştită Insuficienţă respiratorie şi circulatorie Convulsii (prin hipoglicemie); Relaxare sfincteriană; ROT abolite; Midriază; Hipotermie; Halenă puternică.	4,5-5	Bulb

- pot prezenta complicaţii: convulsii, stare de agitaţie extremă, delir.

b) nebăutorii

- pot intra în comă chiar la valori sub 1,50 g/l ale alcoolemiei.

c) pacienţii sub tratament cu disulfiram

- pot prezenta reacţii tip disulfiram-alcool: cefalee, vărsături, transpiraţii, tahipnee, vasodilataţie, colaps.

Diagnostic paraclinic

- Determinarea alcoolemiei,
- Probe sanguine curente: hemoleucogramă, glicemie, uree, electroliţi, transaminaze, amilaze;
- Calcularea găurii anionice.

Complicaţii

- *Cardio-vasculare*: aritmii, colaps;
- *Tulburări metabolice*: hipoglicemie;
- *Hemoragice*: hemoragie digestivă superioară prin sindrom Mallory-Weiss, ulcer hemoragic sau gastrită hemoragică;
- *Digestive*: pancreatită acută;
- *Pulmonare*: insuficienţă respiratorie acută de cauză centrală, pneumonii de aspiraţie (ca urmare a aspirării vărsăturilor) - sindrom Mendelson, pneumonii bacteriene sau bronhopneumonii;
- *Traumatice*: traumatisme cranio-cerebrale, faciale, toracice, ale extremităţilor.

Tratament

Stabilizarea pacientului în caz de aritmii, colaps, deprimare respiratorie sau hipoglicemie:

- administrarea de ser glucozat intravenos 10% în caz de hipoglicemie;
- umplere volemică prin administrare de ser fiziologic 1000 ml, la care se pot adăuga amine vasopresoare (dopamină 2 µg/kgc/min. în p.i.v.);
- asocierea de soluţie clorură de potasiu, în cazul în care pacientul prezintă aritmii;
- administrarea de tiamină în perfuzie pentru a preveni encefalopatia Wernicke

Decontaminarea gastro-intestinală nu este indicată în cazul intoxicaţiei cu alcool etilic, ca urmare a absorbţiei lui rapide de la nivelul tubului digestiv şi a riscului mare de aspiraţie.

Administrarea de cărbune activat nu este eficientă şi nu este recomandată.

Combaterea convulsiilor – administrare de diazepam 10 mg intravenos sau intramuscular.

Combaterea agitației – administrare de diazepam 10 mg intravenos sau intramuscular, sau chiar haloperidol 2-4 mg.

Combaterea rapidă a hipotermiei dacă este prezentă.

DE REȚINUT!

1. se asociază frecvent cu hipoglicemie sau traumatisme cranio-cerebrale
2. risc mare al pneumoniilor de aspirație
3. nu se practică lavajul gastric, fiind inutil și predispunând la aspirație
4. se asociază la tratament tiamina, cu scopul de a preveni declanșarea encefalopatiei Wernicke

Bibliografie

1. Beliș V. – Aspecte toxicologice, clinice și medico-legale în etilism, Ed. Medicală, 1988.
2. Ellenhorn J. Matthew, Chemicals, Alcohols. Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, cap 55, 1127-66.
3. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G. – Ellenhorn's Medical Toxicology 1997, 2-nd edition Williams & Wilkins: Baltimore.
4. England G. Ann, Landry D. R., Toxicity Alcohols, www.emedicine.com-emerg-topic19.htm.
5. Erickson T.B. – Dealing with the unknown overdose, Emergency Medicine june 1996, 74-89
6. Ferri F.F. – Practical Guide to the Care of the Medical Patient, 5-th ed. 2001 W.B. Saunders Company: Toronto.
7. Mogoș Gh., Sitcai N. - Toxicologie clinică, vol.2- Intoxicații nemedicamentoase, Ed. Medicală, 1990, pp. 60-64.
8. Șorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicații nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victorița Șorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009
9. Tan Shook Fong, Chan Cheng Leng, Lee How Sung - Clinical Practice Guidelines: Management of drug overdose and poisoning, Ministry of Health, Singapore 2000.
10. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
11. Voicu V.A., Macovei R., Miclea L. – Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală Amaltea, 1999
12. William P. Kerns II and Mark A. Kirk, Ethanol. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Sixth Edition 1998, 1569-87.
13. *** SMUCR, SRFTT - Elemente de toxicologie clinică, Tg. Mureș, 2003.

INTOXICAŢIA CU ETILENGLICOL

Date despre toxic

Etilenglicolul face parte din grupa alcoolilor toxici alături de etanol, metanol şi izopropanol.

Proprietăţi fizico-chimice

- $CH_2OH - CH_2OH$; GM = 62
- volatilitate redusă (0,06 mmHg la 20 ^{0}C),
- punct de fierbere înalt (T= 198 ^{0}C),
- punct de îngheţ scăzut (T= -50 ^{0}C pentru etilenglicol 57 %),
- gust dulce

Etilenglicolul are o răspândire foarte largă în habitatul uman şi o accesibilitate mare fiind utilizat ca lichid antigel, ca solvent şi dejivrant.

Intoxicaţiile cu etilenglicol pot apare ca urmare a unor tentative autolitice, ingestii accidentale (copii, confuzie de recipiente, utilizare de recipiente contaminate) accidente de muncă.

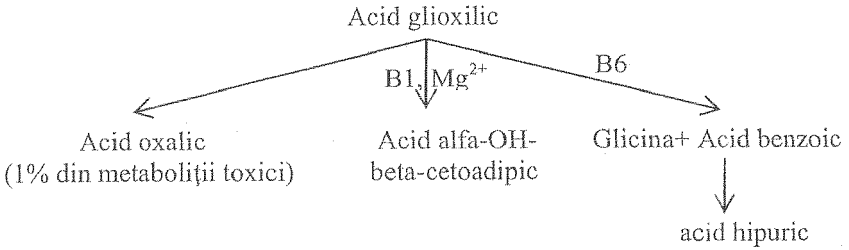
Rapel fiziopatologic

Toxicitatea etilenglicolului se datorează, ca şi în cazul metanolului, metaboliţilor săi, acesta urmând aceeaşi cale de metabolizare ca şi etanolul sau metanolul.

- Absorbţia - rapidă cu peek-ul plasmatic la 1 – 4 ore după ingestie;
- Metabolizarea – hepatică: sub acţiunea alcooldehidrogenazei (ADH) hepatice, este transformat în aldehidă glicolică, care va fi la rândul ei transformată în acid glicolic în prezenţa aldehiddehidrogenazei;
- La nivel renal etilenglicolul este iniţial filtrat apoi reabsorbit în mare măsură;
- Timpul plasmatic de injumătăţire este de 3 – 5 ore, prelungibil la 17 ore prin menţinerea ocupată a alcooldehidrogenazei cu metabolizarea altor substraturi;
- Reacţia metabolizării etilenglicolului:

ADH ALDH LDH
etilenglicol → aldehidă glicolică → acid glicolic → acid glioxilic → acid oxalic

  - o mare parte din efectul toxic al etilenglicolului se datorează acidozei metabolice pe care o induce, şi aceasta în principal prin acidul glicolic ce reprezintă 96% din metaboliţii acizi.
  - momente de răscruce în toxicitatea etilenglicolului:
    - metabolizarea sa sau nu de către alcooldehidrogenază;
    - metabolizarea acidului glioxilic:



Acidul α-hidroxi β-cetoadipic, glicina şi acidul benzoic sunt metaboliţi netoxici.

Acidul oxalic va forma complexe cu ionul de calciu, oxalatul de calciu rezultat precipitând apoi la nivelul diferitelor organe - la nivel renal este responsabil de scăderea filtrării glomerulare şi de fenomenele de insuficienţă renală. Poate surveni hipocalcemie secundar utilizării acestuia în complexele cu oxalatul.

- Cunoaşterea căilor de metabolizare a etilenglicolului are importanţă terapeutică prin:
  - menţinerea nemetabolizată a etilenglicolului, nepermiţând alcooldehidrogenazei să acţioneze asupra sa (ADH preferă alte substraturi ca alcoolul etilic, fomepizolul) întârziind transformarea în metaboliţi toxici;
  - orientarea metabolizării acidului glioxilic spre acizi nonoxalici în cazul existenţei sau furnizării exogene terapeutice a cofactorilor necesari (vitamina B1, B6, Mg^{2+}).

Diagnostic clinic

- Suspiciunea clinică – în prezenţa semnelor clinice ce reflectă acidoza metabolică cu o anamneză concordantă, stare ebrioasă fără halenă de alcool, afectări variate ale stării de conştienţă, manifestări renale variate culminând cu fenomene de insuficienţă renală.
- **Simptomatologia** - dominată de manifestările de **acidoză metabolică** (respiraţie Kussmaul) cu **tulburări neurologice** şi semne de **afectare renală**.

Se pot distinge trei stadii clinice de evoluţie a intoxicaţiei:

Stadiul I: *depresie a SNC* (1 – 12 ore postingestie)

- Stare ebrioasă fără halenă de alcool, greţuri, vărsături, semne clinice de acidoză, mioclonii, convulsii,comă.

Examenul fundului de ochi, de obicei fără modificări, poate evidenția edem papilar, situație de dignostic diferențial dificil cu intoxicația cu metanol.

Stadiul II: *simptome cardiovasculare* (12 – 24 ore postingestie)

- Tahicardie, tahipnee, hipertensiune arterială ușoară evoluând spre fenomene de insuficiență cardiacă, șoc în intoxicațiile severe.

Stadiul III: *renal* (24 – 72 ore postingestie)

- Oligurie, dureri lombare, manifestări de insuficiență renală acută.

Diagnostic paraclinic

- **acidoza metabolică,** uneori deosebit de severă.
- **nivelul seric de etilenglicol** nu se face de rutină (accesibilitate restrânsă a metodei, cost ridicat). Absența etilenglicolului în sânge nu exclude posibilitatea intoxicației (prezentare tardivă la medic, etilenglicolul fiind deja metabolizat).
- **gaura osmolală** - este recomandat a se determina atunci când nu există posibilitățile paraclinice de dozare, determinare a etilenglicolului seric. Persistența unei găuri osmolale anormal de mari se datorează atunci exclusiv alcoolului toxic suspectat.

O gaură osmolală calculată normală nu exclude toxicitatea deoarece gaura osmolală de referință a pacientului este rareori cunoscută. De exemplu, dacă gaura osmolală a pacientului este de +5, dar gaura de referință este de –5, această modificare a găurii cu 10 mOsm/kg (5+5) este echivalentă cu un nivel de etilenglicol de 32 mg/dl (10= etilenglicol/32 $\Rightarrow$ etilenglicol = 3,2x10).

Determinarea nivelurilor sangvine de etilenglicol și a găurii osmolale au o valoare mai mult pentru managementul intoxicației decât în diagnosticul pozitiv al acesteia.

- **gaura anionică** – are o utilitate similară găurii osmolale, valori crescute ale acesteia putându-se datora de asemenea unor numeroși compuși (monoxid de carbon, cianuri, corpi cetonici, toluen, paraldehidă, fenformin, fier, izoniazidă, salicilați, uremiei din insuficiența renală, cetoacidozei diabetice, metanolului, acidozei lactice) printre care și etilenglicolului.

Asocierea unei găuri anionice mari cu o gaură osmolală crescută ajută la diferențierea dintre alcoolii toxici, și anume de intoxicația cu izopropanol.

O gaură anionică mult crescută este mai caracteristică intoxicației cu metanol decât intoxicației cu ceilalți alcooli.

Este eronat să se excludă etilenglicolul ca substanță toxică potențial implicată datorită unor valori normale atât a găurii anionice cât și a celei osmolale (prezentare tardivă la medic).

- **alte analize de laborator:**

- *calciu seric* - valori scăzute;
- *glicemia* - valori posibil scăzute, poate ajuta la diferențierea de intoxicația prin izopropanol, fiind foarte utilă în diferențierea de acidoza diabetică (ce evoluează cu hiperglicemie);
- *gazometrie arterială;*
- *analize de urină:*
  - *cristali de oxalat de calciu* (element diagnostic ce survine tardiv în cursul intoxicației);
  - expunerea unei probe de urină recoltată într-un recipient de plastic (nu sticlă, aceasta având fluorescență proprie) la lumină ultravioletă (utilizându-se lampa Wood) generează, în caz de existență a toxicului, o strălucire verzuie ce poate fi observată într-o cameră întunecoasă (în lichidul antigel etilenglicolul este frecvent asociat cu o substanță);
- *analiza tegumentelor și a hainelor victimei* cu același tip de lumină.

Evoluție, prognostic, complicații

Intoxicația acută cu etilenglicol poate evolua spre comă și deces prin acidoză severă. Etilenglicolul poate determina grade variate de afectare renală până la insuficiență renală în stadii avansate.

Prognosticul pacienților intoxicați cu etilenglicol este net mai favorabil în condițiile unui tratament adecvat instituit precoce.

Se consideră că **doza letală minimă este de 1 - 1.5 mL/kg** sau aproximativ 100 mL pentru un adult. Dar chiar în cazul ingestiei unor volume mari de soluție de etilenglicol (1 – 2 litri) tratamentul instituit din prima oră de la intoxicație a obținut supraviețuirea acestor pacienți.

Tratament

Asistarea pacienților din punct de vedere al funcției respiratorii și respectiv *circulatorii*, dacă este necesar *(ABC)*.

Măsuri de epurare a toxicului până la absorbție:

- lavaj gastric – posibil de realizat în prima oră de la intoxicația prin ingestie;
- administrarea de cărbune activat. Opiniile contradictorii din literatură privitoare la capacitatea acestuia de a absorbi alcoolii toxici sunt trecute într-un plan secundar printr-o utilitate clinică minimă a cărbunelui activat, etilenglicolul fiind rapid absorbit din tractul gastrointestinal. Administrarea acestuia se poate dovedi chiar dăunătoare, la pacienții intoxicați cu etilenglicol survenind deseori afectări ale stării de conștiență, cu risc deci de bronhoaspirație.

Antidot:

Strategia contracarării toxicităţii etilenglicolului se bazează pe noţiunea fiziopatologică cum că etilenglicolul prin el însuşi nu este toxic ci doar prin metaboliţii săi.

Astfel, preocuparea terapeutică antidotică rezidă în împiedicarea, întârzierea metabolizării hepatice de către alcooldehidrogenază a etilenglicolului.

ALCOOLUL ETILIC

- etanolul are o afinitate mai mare pentru alcool dehidrogenază comparativ cu etilenglicolul;
- astfel, etilenglicolul poate să fie eliminat din organism sub formă nemetabolizată (fiziologic sau prin metode de epurare extracorporeală);
- în absenţa utilizării epurării extracorporeale intervenţia terapeutică este una minimă (acceptabilă doar în formele uşoare de intoxicaţie), realizând doar o amânare a efectelor toxice ale etilenglicolului;
- cantitatea de *alcool etilic* necesară - doze cât mai mari, dar fără ca prin aceasta să adăugăm o toxicitate suplimentară (şi o toxicitate etanolică) ; o alcoolemie de 1-1,5 g ‰ oferă protecţie pentru majoritatea intoxicaţiilor cu etilenglicol (alcooldehidrogenaza este influenţată când nivelul seric depăşeşte 0,5 g ‰), iar concentraţii de 100-150 mg/dl saturează complet alcooldehidrogenaza. În consecinţă, tratamentul va fi condus prin titrarea dozelor de alcool etilic în funcţie de valorile alcoolemiei şi de apariţia eventualelor reacţii toxice etilice.
- calea de administrare - per os (necesită stare de conştienţă păstrată, asigură fluctuaţii mari ale alcoolemiei, poate induce gastrite) sau intravenos (asigură alcoolemii constante).
- pericolele administrării etanolului:
  - interferarea cu droguri deprimante ale SNC coingerate;
  - este posibilă inducerea de hipoglicemii (se administrează cu glucoză).
- iniţierea tratamentului trebuie să fie precedată de determinarea nivelului alcoolemiei preexistent (dacă aceasta este >100 mg/dl se poate trece direct la tratament cu doza de întreţinere). Prezintă ca inconvenient riscul de tromboflebită.

FOMEPIZOL(4-metil pirizol, 4-MP, Antizol)

- alcool dehidrogenaza are o afinitate mai mare pentru fomepizol faţă de etilenglicol (chiar şi faţă de etanol);
- prezentă un profil de siguranţă superior etanolului (nu necesită monitorizare în timpul terapiei);
- preţ de achiziţie ridicat (4000 USD/cutie);

- administrarea concomitentă de fomepizol scade rata eliminării de etanol la 40% la voluntarii sănătoşi, iar etanolul scade rata eliminării fomepizolului cu 50%;
- **Doză de atac:** 15 mg/kg corp în 30 de minute;
- **Doză de întreţinere:** 10 mg/kg corp la 12 ore timp de 2 zile (4 doze) apoi 15 mg/kg corp la 12 ore până la nivelul de siguranţă;
- în cazul pacienţilor cu insuficienţă renală se interzice administrarea nediluată sau în bolus;
- reacţii adverse descrise: vertije, rush cutanat, creşteri asimptomatice ale transaminazelor hepatice, eozinofilie.

Şi în cazul fomepizolului şi a etanolului dozele trebuiesc ajustate în cursul hemodializei.

Tratamentul antidot trebuie iniţiat precoce în cazul suspiciunii de intoxicaţie cu etilenglicol şi/sau nivele serice crescute.

BICARBONAT DE SODIU

- alcalinizarea creşte eliminarea glicolatului;
- corectează acidoza metabolică;
- fiind necesare doze mari de bicarbonat există riscul suprahidratării;
- Tratamentul se va ghida în funcţie de pH-ul serului având ca obiectiv alcalinizarea urinelor.

Putem interveni în intoxicaţia cu etilenglicol în două momente cruciale ale acesteia:

1. primul, transformarea etilenglicolului în metaboliţii săi toxici (aldehida glicolică, acid glicolic, acid glicoxilic);

2. cel de-al doilea transformarea acidului glioxilic în compuşi toxici (acidul oxalic) sau nonoxalici, netoxici - prin administrarea exogenă a cofactorilor necesari reacţiilor în cauză: vitamina B1 50 mg i.v. de 4-6 ori/zi şi vitamina B6 100 mg i.v. de 4-6 ori/zi timp de 2 zile.

Metode de epurare a toxicului după absorbţie:

1. Diureza forţată are recomandări deoarece etilenglicolul este excretat renal. Prezintă risc de edem cerebral sau sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA).

2. Hemodializa - este necesară creşterea dozelor medicamentelor folosite pentru antidotizare.

Hemodializa trebuie aplicată precoce în cursul tratamentului intoxicaţiei cu etilenglicol deoarece, odată apărute leziunile datorate metaboliţilor toxici şi în special a depunerilor de oxalat de calciu, posibilităţile de tratament sunt limitate. Apariţia oricărui semn de toxicitate la nivelul organelor ţintă

(chiar acidoza) face indicaţia de hemodializă obligatorie. La unii pacienţi pot fi necesare dialize repetate.

DE REŢINUT!

1. Toxicitatea etilenglicolului se datorează metaboliţilor săi, în special acidului glicolic (responsabil de acidoză) şi acidului oxalic (responsabil de apariţia precipitatelor de oxalat de calciu de la nivelul diferitelor organe, cu afectarea subsecventă a acestora).
2. Suspiciunea clinică survine în cazul asocierii semnelor clinice de acidoză cu tulburări neurologice / ale stării de conştienţă şi semne de afectare renală.
3. Intoxicaţia acută cu etilenglicol poate evolua spre comă şi deces prin acidoză severă, poate determina grade variate de afectare renală, prognosticul fiind net îmbunătăţit în caz de intervenţie terapeutică precoce.
4. Fomepizolul are indicaţie specifică pentru cazurile de intoxicaţie cu etilenglicol, preţul său foarte mare impunând însă confirmarea paraclinică prealabilă (determinarea nivelurilor serice de etilenglicol), până la aflarea rezultatelor utilizându-se drept antidot alcoolul etilic.
5. În schema terapeutică, cu valenţe antidotice, mai intervin: bicarbonatul de sodiu, vitaminele B_1, B_6.

Bibliografie:

1. Arafat Raed et al., Elemente de toxicologie clinică Ed. Ardealul 2003, 147 – 155
2. Berk W., Henderson W., Alcohols. In: Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 4th ed. McGraw-Hill; 1996, 765-72
3. Ellenhorn J. Matthew, Chemicals, Alcohols and Glycols. Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd Ed. 1997, Williams & Wilkins, cap 55, 1127-66;
4. Glaser DS: Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. Ann Emerg Med 1996 Mar; 27(3): 343-6
5. Goldfrank R. Lewis, Flomenbaum E. Neal, Toxic Alcohols. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Sixth Edition 1998, 1049-71;
6. Keyes Christopher, Toxicity Ethylene Glycol, www.emedicine.comMogoş Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, vol.2-Intoxicaţii nemedicamentoase, Ed. Medicală, 1990.
7. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicaţii nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victoriţa Şorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009

INTOXICATIA ACUTĂ PRIN INGESTIE DE SUBSTANȚE COROZIVE

Definiție: Toxice de contact ce determină leziuni distructive de diferite profunzimi ale pereților tubului digestiv superior, până la perforație.

Date generale despre toxic.

Substanțele corozive principale – datorită severității formei clinico-evolutive- sunt considerate bazele și acizii tari.

ACIZI:

Anorganici:

1. **Acidul sulfuric (H_2SO_4)** – vitriol. Este unul dintre cei mai corozivi acizi anorganici, alături de acidul azotic. Doza letală la adult este de 4 ml solutie concentrată și respectiv 2 ml la copil. Se folosește în industria chimică (produși de curățare vase de toaletă), la acumulatori auto, fertilizatori, etc.
2. **Acidul azotic (HNO_3)** – „apa tare".Doza letală este de 3 – 5 g pentru acidul fumans și 8 – 10 g pentru acidul azotic concentrat.
3. **Acidul clorhidric (HCl)**. Doza letală este de 10 – 15 g HCl concentrat la adult și 4 g la copil. Se folosește ca produs pentru curățarea toaletei, piscinelor și metalelor.
4. **Acidul fluorhidric (HF)** – puternic coroziv. Doza letală este de 0,5 – 1 g. Acțiune tip „bază''- necroză de lichefiere. Folosit la îndepărtarea ruginii, grafitti, industria sticlei, curățarea cauciucurilor și în prelucrarea bijuteriilor.
5. **Acidul fosforic** – se folosește la îndepărtarea ruginii și ca dezinfectant.

Organici:

6. **Acidul acetic.** Doza letală este de 10 – 20 g de acid acetic concentrat sau 200 - 300 ml oțet. Se folosește în industria textilă și alimentară (oțet), în laboratoare.
7. **Acidul oxalic**. Doza letală este de 5 – 15 g. Se folosește ca agent de înălbire în industria chimică (pielărie, etc.), în laboratoare.
8. **Acidul nitric** – folosit în soluțiile de gravat.
9. **Acidul citric** – folosit ca agent de diluție și conservant alimentar.

BAZE:

1. **Hidroxidul de sodiu – soda caustică (NaOH) și hidroxidul de potasiu – potasa caustică (KOH),** se prezintă sub formă solidă (granule, pastă) sau lichidă (în soluție). Sunt solubile în apă și alcool etilic, fiind cele mai corozive baze. Doza letală este 10 – 20 g. Se

utilizează în industria chimică (detergenţi, săpun, etc.), cosmetică, tablete Clinites (hidroxid de sodiu şi carbonat de sodiu).

2. **Carbonatul de sodiu – soda de rufe (Na_2CO_3) şi carbonatul de potasiu – potasa (K_2CO_3)** se găsesc în stare solidă (cristalizată sau amorfă), sunt inodore şi au culoare albă.

ALTE SUBSTANŢE COROZIVE:

1. **Hipocloritul de sodiu şi hipocloritul de potasiu**. Se utilizează ca dezinfectanţi, agenţi de înălbire.
2. **Peroxidul de hidrogen** – apa oxigenată. Soluţia de 30% peroxid se numeşte perhidrol. Se foloseşte în industria chimică, laboratoare, spitale; are proprietăţi antiseptice.
3. **Iodul** (doza letală 2 –3 g) **şi compuşii săi (organici şi anorganici)**
4. **Formolul** poate produce intoxicaţii prin inhalare de vapori sau ingestie (doza letală este 10-20 ml pentru soluţia de 40%). Se foloseşte la prelucrarea maselor plastice, în laboratoare, conservarea pieselor anatomice.
5. **Fenolul** este ulilizat ca antiseptic, conservant, reactiv organic.
6. **Amoniacul.**
7. **Clorură de zinc şi mercur.**

Consideraţii epidemiologice:

Intoxicaţie rară în ţările vestice unde este interzisă comercializarea liberă a compuşilor ce conţin substanţe corozive >10%.

În România incidenţă de 6-10% din totalul intoxicaţiilor, în special prin soda caustică folosită în mediul rural la producerea săpunului.

Circumstanţe de apariţie:

a) Ingestia accidentală:
- cea mai frecventă;
- majoritatea cazurilor apar la copii (50% sub 5 ani);
- la adulţi: prin confuzie de recipiente; de obicei forme uşoare şi medii (contităţi reduse), cu excepţia asocierii cu etilismul acut.

b) Ingestia voluntară:
- tentative de sinucidere la adolescenţi şi adulţi.
- mai puţin frecventă, dar mai gravă (în scop autolitic ingeră o cantitate mai mare de toxic sau droguri suplimentare; ex.: medicamente, alcool) .

N.B! Intoxicaţiile acute profesionale sunt aproape mereu grave (produsele industriale sunt mult mai concentrate decât cele din comerţ).

c) *Inhalare:* prin expunere la vapori corozivi, interesând predominant aparatul respirator.

TABELUL I: Mecanisme fiziopatologice în intoxicatiile cu acizi şi baze, prezentate comparativ

ACIZI	BAZE
H^+ produce ruperea legăturilor covalente şi alterarea structurii celulare	OH^+ produce ruperea legăturilor covalente şi alterarea structurii celulare
Necroza de coagulare: 1. Deshidratarea sau 2. Denaturarea proteinelor tisulare superficiale 3. Formarea unei **escare.** ****Acizii puternici au efect prompt, aproape instantaneu.***	**Necroza de lichefiere** (ACŢIUNE DE SOLVENT): 1. Saponificarea membranelor celulare. 2. Dizolvarea proteinelor – proteinaţi solubili alcalini. 3. Inflamaţie intensă. 4. Tromboza vasculară – amplifică necroza. 5. Colonizare bacteriană. 6. Decolarea ţesutului necrotic (z 5-7). 7. Tulb majore de motilitate – regurgitări repetate – pilorospasm – min.
Escară protectivă – penetrare redusă.	*Penetrare tisulară rapidă, severă.*
Stomacul şi esofagul inferior (6-20%) sunt cel mai frecvent afectate.	Oro-faringele şi esofagul sunt cel mai frecvent afectate. Afectarea gastrică severă nu este rară.
Risc major de perforaţie în momentul decolării escarei (z 3-4). Stenoza pilorică este frecventă.	Formare de stricturi esofagiene. Fistule. Fibroza muşchilor cricoaritenoidieni posteriori. Risc de transformare malignă a leziunilor fibroase (x 1000) – după 45 de ani.

***Factori ce determină gravitatea leziunilor*:**

1. natura substanţei (acid, bază, etc.);

2. pH (substanţele cu pH < 2 sau > 12 sunt acizi sau baze înalt corozive);
3. volumul ingerat (mai mare în tentativele autolitice);
4. forma de prezentare (corozivele lichide produc leziuni mai extinse decât solidele);
5. durata contactului cu substanţa corozivă;
6. stomac în repleţie sau depleţie (conţinutul gastric atenuează variaţia dramatică a pH-ului);
7. momentul prezentării la spital;
8. momentul efectuării bilanţului endoscopic iniţial;
9. momentul deciziei de corecţie chirurgicală sau instrumentală;
10. momentul iniţierii tratamentului farmacologic.

Toxicitate – rapel fiziopatologic:

Ingestia acută lezează imediat mucoasele digestive fiind însoţită de durere intensă. Corozivul determină edem intens şi spasm piloric. Peristaltica digestivă accentuată şi haotică provoacă pasaj repetat al substanţei corozive între etajul glotic şi pilor, accentuând leziunile. Acest fenomen este maxim în primele 30 de minute, dar persistă 3-6 ore. Tot de acest fenomen de dismotilitate este legată posibilitatea aspiraţiei traheo-bronşice.

Anatomie patologică:

Din punct de vedere anatomopatologic leziunile produse de substanţele corozive la nivelul tubului digestiv evoluează în 3 stadii:

1. *acut:*
   - imediat postingestie: eritem, edem;
   - ziua 1-4: necroză celulară intensă;
2. *latent:*
   - ziua 5-15: necroza celulară, ulceraţii, ţesut de granulaţie;
3. *cronic:*
   - după ziua 15: fibroză, formare de cicatrici cu stenoze.

N.B! **Riscul maxim de perforare a esofagului este în primele 3 zile de la ingestie şi între zilele 6-10!**

Tablou clinic :

Simptome:

Durere la nivelul segmentului digestiv interesat (orofaringiană, retrosternală, epigastrică), de intensitate variabilă, **în funcţie de profunzimea leziunilor. Pirozis. Disfagie. Sialoree. Disfonie. Greţuri, vărsături. Hematemeză, melenă. Dispnee** (prin edem laringian sau

aspirație pulmonara), **stridor** (prin edem glotic). **Anxietate, agitație psihomotorie**

N.B! Intensitatea acuzelor dureroase nu se corelează cu gravitatea leziunilor sau cu prognosticul pacienților.

Examenul fizic:

1. **starea generală**: variază funcție de gravitatea leziunilor (pacient asimptomatic în intoxicațiile ușoare, stare de șoc în formele severe);
2. **examenul cavității orale: hiperemie, edem, exulcerații.**

N.B! Lipsa leziunilor la nivelul cavității bucale nu exclude existența leziunilor esofagiene sau gastrice!

3. **febra** (în formele medii și severe), reprezintă un indice de gravitate;
4. **apărarea musculară abdominală** (în perforațiile gastrice).

Investigații paraclinice:

1. Examene de laborator:

1. Hemoleucograma și coagulograma.
2. Ionograma, inclusiv Ca, Mg, P (intoxicațiile cu acid oxalic sau compușii acestuia produc hipocalcemie).
3. Glicemie, creatinemie, transaminaze serice.
4. Dozarea gazelor în sângele arterial, rezerva alcalină și pH-ul sangvin.
5. pH – ul:
   - substanței corozive (< 2 sau > 12 se asociază cu leziuni grave ale tubului digestiv);
   - salivei.
6. Sumarul de urină (albuminurie, hematurie în cazul ingestiei de acizi).

2. *Endoscopia digestivă superioară:* Este explorarea de elecție în intoxicațiile cu corozive atât în stadiul acut cât și ulterior.

! *(Brent – Critical Care Toxicology: „sine qua non – exploration")*

- Se efectuează cât mai precoce (primele 48 ore, preferabil în primele 12 ore), imediat ce pacientul a fost stabilizat
- Aportul endoscopiei:
  i. Cartografierea exactă a leziunilor (sediu, dimensiuni severitate)
  ii. Reducerea mortalității cu aprox. 50% în ultimii 25 de ani. *(Pelclova D Toxicol Rev. 2005)*
  iii. Cea mai eficientă metodă de monitorizare a evoluției
  iv. Orientare prognostică

v. Terapia dilatativă sau protetică a stenozelor
vi. Rol esenţial în orientarea tipului de tratament medical
vii. Aprecierea indicaţiei de tratament chirurgical

- Indicaţii absolute:
  - copiii mici (indiferent de gravitatea leziunilor)
  - adulţii simptomatici
  - adulţii paucisimptomatici cu ingestie voluntară (au tendinţa de a minimaliza simptomele)
  - pacienţii cu status mental afectat (anamneză necredibilă)

- **Grading-ul endoscopic lezional:**

Din punct de vedere endoscopic leziunile esofagiene se clasifică în (tabelul II):

TABELUL II: Clasificarea endoscopică a leziunilor esofagiene corozive (Zargar modificat)

Gradul O	Imagine endoscopică normală
Gradul I	Eritem, edem limitate la nivelul mucoasei (+/- mici eroziuni nesângerânde)
Gradul II a	Friabilitate, eroziuni, ulceraţii superficiale, exudat membranos albicios
Gradul II b	Leziuni ulcerative profunde sau circumferenţiale
Gradul IIIa	Ulceraţii profunde, hemoragice, arii mici de necroză.
Gradul IIIb	Necroză extensivă
Gradul IV	Perforaţie

A. Gradul O şi I – nu lasă sechele
B. Gradul II a – nu produc stenoze
C. Gradul II b – pot produce stenoze
D. Gradul III – se complică frecvent cu perforaţii; stenoza apare în majoritatea cazurilor

3. *Radiografia toracică* poate pune în evidenţă:
   1) Pneumonia de aspiraţie
   2) Pneumomediastin
   3) Pneumotorax
   4) Emfizem subcutanat
   5) Revărsat pleural
4. *Radiografia abdominală pe gol* poate arăta:
   i. Tabletele radioopace
   ii. Dilataţie gastrică

iii. Ileus
iv. Pneumoperitoneu

5. *Examenul radiologic baritat:* nu poate aprecia exact severitatea şi extinderea leziunilor în stadiile acute. În plus, sulfatul de bariu influenţează rezultatul endoscopiei. Se indică a fi efectuat la aproximativ 3 săptămâni postingestie, pentru obiectivarea eventualelor stenoze esofagiene sau gastrice dacă endoscopia este indisponibilă sau refuzată.

6. *Computer tomografia:* cea mai sensibilă metodă pentru detectarea precoce a perforaţiei.
7. *Fibrobronhoscopia:*

Beneficii: evaluarea leziunilor de la nivelul aparatului respirator asociate intoxicaţiei acute cu substanţe corozive;

Complicaţii:

Imediate:

- Obstrucţia căilor respiratorii superioare (pătrunderea lichidului coroziv în căile aeriene ca urmare a vărsăturilor produce edem epiglotic şi laringeal).
- Bronhopneumonia prin aspiraţie.
- Perforaţia esofagului, ce poate fi urmată de:
  1. Hemoragie (este fatală în caz de perforaţie simultană a aortei!).
  2. Mediastinită.
  3. Pneumomediastin.
- Fistulă eso-traheală sau eso-bronşică.
- Esofagita flegmonoasă.
- Perforaţia gastrică urmată de peritonită.
- Edemul pulmonar acut toxic.
- Acidoza metabolică.

Tardive:

- Stenoze:
  - *esofagiene* : înalte, medii, joase; apar în leziunile de tip II b şi III, la 2 – 4 săptămâni postingestie;
  - *gastrice*: *pilorice* (cel mai frecvent - sugerate de saţietatea precoce, scădere ponderală, vărsături) sau *medio – gastrice.*
- Perforaţia gastrică şi intestinală (perforaţia intestinală apare mai ales în cazul ingestiei de acizi).
- Fistula eso–traheo–bronşică (prin perforarea peretelui anterior al esofagului).
- Mediastinita.
- Hemoragii digestive .

- Neoplasmul esofagian (carcinomul cu celule scuamoase al esofagului) x 1000 risc la 45 de ani de la ingestie (în medie); argumentează evaluarea endoscopică repetată.
- Neoplasmul gastric (debutul mediu la aproximativ 30 de ani postingestie).

Evoluţie şi prognostic:
Imediat după ingestie - simptomatologie dramatică, eventual perforaţie – urgenţă chirurgicală.
Următoarele zile (în lipsa perforaţiei) - ameliorare progresivă:
- deglutiţia mai puţin dureroasă;
- durerea retrosternală dispare sau se ameliorează mult.

Latenţă--2 săptămâni.
La sfârşitul săptămânii a III-a reapare disfagia (apariţia stenozei)

Tratament:
Etapa prespital:
A. „Basic life support'' şi măsuri suportive.
B. Decontaminare şi diluţie:
- Diluarea toxicului (cu apă potabilă, administrate în primele 30 minute postingestie). **N.B! Pentru a modifica pH-ul cu 1 punct, soluţia trebuie diluată de 10 ori!** Se pot folosi cantităţi mici de lapte.
- Neutralizarea este contraindicată.
- Nu se provoacă vărsături.
- Lavajul gastric este contraindicat (risc de perforare a esofagului).
- Administrarea cărbunelui activat nu este recomandată (interferă cu rezultatul endoscopiei, iar absorţia substanţelor corozive în cărbunele activat este redusă).

Etapa spital:
- Monitorizare respiratorie, cardiovasculară, renală, a electroliţilor şi echilibrului acido-bazic. Pacienţii gravi sunt internaţi şi urmăriţi în secţiile ATI.
- Repaus alimentar 12 ore, apoi, dacă este posibil regim alimentar de cruţare gastrică (mese mici şi repetate cu alimente lichide şi semisolide la pacienţii cu leziuni minore, fără disfagie; alimentaţie parenterală la cei cu disfagie totală).
- Analgezice, tranchilizante. Soluţie de badijonaj bucal cu rol reepitelizant şi anestezic.

- **Corticoterapia: controversată.**

Argumente: prevenţia stenozelor (de admistrat doar în leziunile cu risc stenozant).
Contraargumente: efect deprimant imun, cu consecinţe gravisime în caz de perforaţie.
Necesită evaluare prealabilă endoscopică!

- trebuie începută cât mai devreme (primele 24 ore postingestie)
- utilă în leziunile grad IIb produse de baze (scade incidenţa stenozelor esofagiene)
- contraindicată în leziunile cu risc iminent de perforaţii, hemoragii digestive, infecţii (virale, bacteriene, fungice)
- Hemisuccinat de hidrocortizon 150 mg la 8 ore, sau Metilprednisolon 40 mg i.v. la 8 ore , continuat la reluarea alimentaţiei cu preparate orale de corticosteroizi: Prednison 2 mg/kgc/zi 2-3 săptămâni apoi reducere în trepte a dozei timp de o lună.

❖ Antibioterapia:

Nu există evidenţe că administrarea profilactică reduce morbiditatea sau mortalitatea.

- ➢ se recomandă:
  - în asociere cu corticosteroizii (profilaxia infecţiilor),
  - în caz de perforaţie (esofagiană, gastrică),
  - la primul semn de infecţie.
- ➢ se administrează antibiotice cu spectru larg pentru flora orală şi anaerobi

❖ Antisecretorii:

- Inhibitori ai pompei de protoni: cei mai puternici inhibitori ai secreţiei de HCl gastric. ***Esomeprazol*** (Nexium) *sau* ***Pantoprazol*** (Controloc) 40 mg/zi, parenteral, o lună.

❖ Gluconat de calciu 10-15 ml + heparină 5000 ui cu repetare la 4 ore în caz de intoxicaţie cu acid fluorhidric.

❖ Plasarea sub control endoscopic în lumenul esofagului a unor dispozitive tubulare (proteze), prevenind astfel apariţia stenozelor (recomandate in cazul leziunilor circumferenţiale).

❖ Tratamentul preventiv al stenozelor esofagiene se face prin stenturi şi dilataţii succesive, sub control endoscopic. Complicaţii: hemoragii, perforaţii.

❖ Tratamentul chirurgical se face de urgenţă în perforaţiile tubului digestiv, dar scăderea marcată a ratei mortalităţii s-a obţinut prin esofagoplastie precoce, în stadii pre-perforative, indicate de endoscopie sau laparoscopie.

Supravegherea pacientului după externare:

1. Consult psihiatric obligatoriu la pacienţii cu ingestii voluntare.
2. Efectuarea unei endoscopii digestive la 3 – 4 săptămâni postingestie.

DE REŢINUT!

1. Absenţa leziunilor la nivelul cavităţii bucale nu exclude afectarea esofagiană sau gastrică!
2. Endoscopia digestivă superioară se va efectua cât mai precoce (primele 24 h), apoi repetată în ziua 21!

Reamintim:

a) **NU** se provoacă vărsături (risc de reexpunere a mucoasei digestive la toxic şi aspiraţie bronhopulmonară).
b) **NU** se face lavaj gastric (risc de perforaţii)!
c) **NU** se administrează acizi sau baze în scop de neutralizare! (reacţie exotermă).
d) **NU** se administrează cărbune! (adsorbţie redusă a corozivelor, în plus interferă cu rezultatul endoscopiei).

Bibliografie:

1) Andreoni B., Farina ML, Diffi R., Crosta C.: Esophageal perforation and caustic injury: Emergency management of caustic ingestion. Dis Esophagus 1997; 10: 95 –100
2) Bologa Cristina, Frasin Mihai, Hurjui Valeria, Lionte Cătălina, Petriş Ovidiu Şorodoc L., Urgenţe toxicologice în practica medicală, editura Cantes , Iaşi 1998
3) Boukthir S, Fetni I, Mrad SM, Mongalgi MA, Debbabi A, Barsaoui S. High doses of steroids in the management of caustic esophageal burns in children. Arch Pediatr. 2004 Jan;11(1):13-7
4) Carson R.H., The Toxicology Handbook for Clinicians, Mosby Elsevier, 2006, Philadelphia, ISBN 1-56053-711-6, p 150-158.
5) Celerier M., Management of caustic esophagitis in adults. Ann Chir. 1996;50(6):449-55.
6) Gheorghe Mogoş: Intoxicaţii: diagnostic, tratament, Editura Medicală Bucureşti 1981
7) Homan CS, Maitra SR, Lane BP, et al: Therapeutic effects of water and alkali injury of the esophagus. Ann Emerg Med 1994; 24: 14 – 20
8) Lionte C., Sorodoc L., Laba V., Respiratory syndromes in acute poisoning, Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2004 Jul-Sep;108(3):544-8.
9) Lionte Cătălina, Laurenţiu Şorodoc, Ovidiu Rusalim Petriş, Victoriţa Şorodoc Unusual Presentation and Complication of Caustic Ingestion J Gastrointestin Liver Dis March 2007 Vol.16 No 1, 109-112

10) Peter M, Loeb Abram M, Einstein: Caustic injury to the upper gastrointestinal tract. In Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 6th edition W.B.Saunders Company, 1998, 335 – 42
11) Petriş O., Petriş A., Şorodoc L., Lionte Cătălina, Bologa Cristina, Scripcariu P.- Caustic substances intoxications, burns from domestic fires – similar types of respiratory aggressions? Eur Respir J 2007; Volume 30: Suppl. 51, 585s
12) Petriş O., Petriş A., Şorodoc L., Lionte Cătălina, Bologa Cristina, Scripcariu P., Did ingestion of caustic substances – from acute intoxications – constantly associate peripheral respiratory injuries? - Eur Respir J 2007; Volume 30: Suppl. 51, 294s
13) Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. J Clin Gastroenterol. 2003 Aug;37(2):119-24.
14) Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicaţii nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victoriţa Şorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009.

INTOXICAŢIA CU SUBSTANŢE ORGANOFOSFORICE (SOF)

Substanţele organofosforice (SOF) fac parte din clasa pesticidelor şi derivă din acidul fosforic, prin înlocuirea, cu diverşi radicali, a hidroxililor şi eventual a oxigenului.

Date despre toxic

Există, din punct de vedere a structurii lor chimice, numeroase clase de insecticide organofosforice, o clasificare mai practică recunoscând însă 4 grupe de toxicitate:

- Grupa I: extrem de toxice-etichetate cu **roşu** în codul culorilor
- Grupa II: toxice -etichetate cu **verde**
- Grupa III-moderat toxice-etichetate cu **albastru**
- Grupa IV-cu toxicitate redusă-etichetate cu **negru**

Compuşii organofosforici cel mai frecvent incriminaţi în intoxicaţii sunt: parathion, neguvon, azinfos, malathion, dipterex ş.a.

Intoxicaţia cu SOF poate surveni pe cale:

- inhalatorie (în special cele profesionale);
- cutaneomucoasă;
- digestivă.

Rapel fiziopatologic

Uzual, substanţele organofosforice sunt rapid metabolizate în organism (excepţie făcând compuşii de tipul parationului ce formează depozite în ţesutul adipos) şi transformate în compuşii inactivi (excepţie fac fosforotionaţii şi fosforoditionaţii, toxicologic activi doar sub forma compuşilor oxigenaţi : paration , paraoxon; malation , malaoxon).

Efectul toxicologic major al clasei substanţelor organofosforice este reprezentat de ***blocarea colinesterazelor*** (colinesterazele = enzimele capabile să degradeze acetilcolina).

Rezultă în organism un exces de acetilcolină: *"furtuna colinergică"* reflectată clinic printr-un veritabil **toxindrom colinergic** consecinţă a stimulării:

1. **receptorilor muscarinici** cu efecte din partea organelor efectoare autonome;
   - *Aparat respirator:*
     - senzaţie de apăsare toracică;
     - wheezing; hipersecreţie bronşică
     - dispnee;tuse
     - rinoree;
     - edem pulmonar, cianoză
   - *Aparat cardiovascular:*

- bradicardie
- hipotensiune
- rar fibrilație atrială sau tahicardie ventriculară

▪ *Aparat digestiv:*
- grețuri, vărsături
- crampe abdominale, diaree, tenesme
- incontinență

▪ *Glande exocrine*
- transpirații
- hipersalivație
- lăcrimare

▪ *pupile*
- *mioză*

▪ *corp ciliar:*
- vedere neclară

▪ *vezică urinară*
- incontinență urinară

2. **receptorilor nicotinici** cu stimularea urmată de depresia ganglionilor autonomi și respectiv, paralizia plăcii neuromusculare;
   ▪ *Ganglionii simpatici:*
   - paloare, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, hiperglicemie;
   ▪ *Mușchii striați:*
   - fasciculații, tremor, contractură, astenie (inclusiv la nivelul musculaturii respiratorii), paralizie;
3. stimularea cu depresia ocazională a unor receptori **din partea sistemului nervos central** (efect predominant muscarinic)

Debutul toxindromului colinergic poate fi:
- evasinstantaneu prin moarte subită
- întârziat (și la 3 zile de la ingestie)

Accelerează debutul:
1. oboseala și malnutriția (prin depleție energică)
2. expunerea la soare (prin vasodilatație periferică și cerebrală)
3. ingestia de alcool, lapte (situație relativ frecventă; – în popor, în caz de intoxicație laptele fiind uzual administrat în scop antidot) (prin favorizarea absorbției digestive)
4. un fond patologic preexistent de intoxicație cronică cu SOF asimptomatică sau oligosimptomatică (inhibiția colinesterazei de până la 20% nefiind clinic manifestă).

Pentru diagnostic sunt utile următoarele:

1. Intoxicaţia cu SOF **trebuie întotdeauna suspectată** în context toxicologic, deoarece: este relativ frecventă; gravă, mortalitate ridicată; beneficiază de antidot .
2. **Anamneza** pozitivă de substanţe organofosforice;
3. **Semnele clinice** caracteristice (sistematizate în formule memotehnice> MUDDLES, DUMBELS, SLUDDGE) în special tetrada constituită din:
   - mioză precoce şi persistentă
   - tegumente umede, transpirate, hipersecreţie bronşică, eventual cu secreţii spumoase albicioase exteriorizate la nivelul cavităţii bucale.
   - pierderea urinei / materiilor fecale în lenjerie
   - fasciculaţii musculare eventual convulsii
4. **Examenele toxicologice pozitive** pentru SOF
   - din corpul delict;
   - lichid de vărsătură;
   - urină (se evidenţiază metaboliţii SOF-urilor)
5. **Nivelurile scăzute ale activităţii colinesterazice:** uzual determinăm nivelul activităţii colinesterazei serice – pseudocolinesteraza; mai riguroasă însă este determinarea nivelului de activitate a colinesterazei tisulare (metodă mai scumpă însă).
6. **Toleranţa la atropină**
   Dacă în afara intoxicaţiei cu SOF, injectarea i.v. a 1-2 mg atropină produce uscarea tegumentelor, tahicardie, midriază, la pacienţii intoxicaţi cu SOF se observă o remarcabilă *toleranţă*, frecvenţa cardiacă fiind doar uşor sau deloc modificată, pupilele rămânând midriatice, tegumentele umede.
7. **Proba terapeutică** pozitivă (evoluţia clinică favorabilă sub tratament antidot specific SOF-urilor este de asemenea un argument diagnostic).

Prognostic, evoluţie

Prognosticul este rezervat pentru formele severe chiar în condiţiile spitalizării şi a unui tratament antidot corect.

Decesul se produce prin mecanism mixt: central (blocarea centrilor vegetativi) şi periferic (paralizia muşchilor respiratori, obstrucţie bronşică prin secreţii, cardiodepresie).

Complicaţii (variabile în funcţie de tipul de SOF incriminată):

- tulburări ***cardiace*** de ritm şi de conducere (incriminate în decesele survenite la pacienţi, în a IV-a – a VIII-a zi de la intoxicaţie într-o perioadă de aparentă ameliorare clinică şi paraclinică)

Tabelul I. Diagnostic diferenţial al intoxicaţiei cu SOF

Diagnostic diferenţial	**Argumente contra:**
A. Intoxicaţie acută cu insecticid organoclorurat	*clinic:* absenţa convulsiilor; *de laborator*: examene toxicologice (I.O.F. prezent, insecticid organoclorurat absent în lichidul de spălătură gastrică; colinesteraza serică scăzută); *probă terapeutică la atropină:* pozitivă.
B. Intoxicaţie acută cu HIN (hidrazida acidului izonicotinic)	*anamneză de SOF*; *clinic:* absenţa convulsiilor; *de laborator*: examen toxicologic din urină: HIN absent
C. Intoxicaţie acută cu barbiturice	*anamneză de SOF*; *clinic:* absenţa efectelor cardiodepresorii şi vasoplegice; *de laborator*: examen toxicologic din urină: barbiturice absent;
D. Hemoragia cerebrală	*anamneză de SOF*; *de laborator:* determinarea colinesterazei serice; *terapeutic:* remisia edemului pulmonar acut sub tratament antidot;
E. Meningo- encefalita virală sau microbiană	*anamneză de SOF şi nu de proces infecţios*; *de laborator:* nivelul scăzut al acetil colinesterazei eritrocitare (meningoencefalita virală sau microbiană având scăzută colinesteraza serică, dar cea eritrocitară normală).
F. Epilepsia (Coma postcritică)	absenţa antecedentelor comiţiale; absenţa plăgilor muşcate ale limbii; absenţa semnelor de traumatism prin cădere.
G. Alte come (metabolice, endocrine)	lipsa antecedentelor personale patologice semnificative; date anamnestice privind ingestia de substanţe toxice; examene toxicologice pozitive pentru SOF.

- ***neurologice:***
  - sindromul toxic intermediar (complicaţie neuromusculară cu debut după 1-4 zile de la contactul cu substanţa toxică, frecvent după

terminarea crizei colinergice, la pacienţi conştienţi, aparent cu o stare bună, manifestat prin diferite grade de afectare a muşchilor inervaţi de nervii cranieni, astenie musculară a muşchilor flexori ai gâtului, hipotonie musculară proximală a membrelor, cu grad mare de periculozitate prin posibilitatea de afectare a muşchilor respiratori; această complicaţie nu este influenţată de administrarea de atropină).

- neuropatia tardivă (apare la 2-3 săptămâni de la intoxicaţie, afectează musculatura distală, dispărând treptat spre 6-12 luni de la intoxicaţie).
- sechelele neurologice indelibile (extrem de rare, exprimate prin diferite manifestări clinice de la pareze de nervi motori sau senzitivi, până la encefalopatie gravă cu sau fără crize epileptice)

Tratament

ANTIDOT – primul gest terapeutic!

→ ***contrabalansarea stimulării excesive muscarinice.*** **Atropina**

- obligatorie în toate cazurile; aplicată de urgenţă; din ambulator; primul gest terapeutic
- se administrază i.v., în doze titrate pentru a obţine, apoi menţine, aşa numita *"atropinizare"* a pacientului: **FC între 90-110/min; Midriază; Tegumente uscate** (se poate ajunge la doze foarte mari de peste 100 fiole/24 ore)
- semnele de supradozaj atropinic: agitaţie psihomotorie, halucinaţii, midriază, tahicardie, rush al feţei, glob vezical. Atitudine: spaţierea dozelor de atropină, Diazepam.

  → ***contrabalansarea stimulării excesive nicotinice:*** ganglioplegice (curarizare)

  → ***antidotul propriu-zis*** – **reactivatorii de colinesterază**; atrag SOF din combinaţia lor cu colinesterazele eliberând astfel colinesterazele.

Atenţie! La unele SOF după 48-72 ore survine o dezalchilare a complexului colinesterază-SOF ceea ce produce ireversibilitatea blocării colinesterazelor (fenomen de îmbătrânire – "aging process"). În aceste condiţii administrarea reactivatorilor de colinesterază are un efect invers celui scontat, cuplându-se în locul SOF nedetaşabile din complexul AchE-SOF, cu colinesterazele indemne şi astfel scăzând şi mai mult nivelul de activitate colinesterazică. De aceea utilizarea lor după 72h de la încetarea absorbţiei SOF este prohibită.

→ *Atox* conţine, condiţionate sub forma unei singure fiole, pentru uşurarea administrării, 10 mg Atropină + 500 mg Toxogonin + substanţe potenţatoare

- folosit ca tratament de primă intenţie în cazurile severe (EPA, şoc cardiogen)

După stabilizarea clinică prin tratament antidot ± măsuri specifice de resuscitare cardiorespiratorie şi de terapie specifică a cazurilor de EPA toxic, şoc toxic, stop cardiac, se instituie:

I. Epurarea toxicului până la absorbţie:

- *în caz de ingestie:* lavaj gastric repetabil la 4-6 ore, administrare de cărbune activat, clisme evacuatorii repetate;
- *în caz de inhalare:* scoaterea din mediul toxic de către salvatori adecvat echipaţi, aerosoli slab alcalini (bicarbonat);
- *în caz de contact cutanat:* îndepărtarea hainelor, lavajul pielii cu apă şi săpun.

II. Aport exogen de colinesterază (plasmă proaspătă, sânge, concentrate de colinesteraze – Behring): cuplând SOF salvează colinesterazele organismului.

III. Tratament simptomatic şi de corecţie hidroelectrolitică sau acidozică.

IV. Prevenirea şi tratamentul tulburărilor de ritm.

Atitudinea terapeutică recomandată în intoxicaţia acută cu substanţe organofosforice

1. **Asigurarea ventilaţiei şi a circulaţiei**;
2. **Asigurarea unei monitorizări cardiace** şi a disponibilităţilor pentru defibrilare, asistare ventilatorie);
3. **Tratament antidot:**

SULFAT DE ATROPINĂ	În dozele şi ritmul de administrare impuse de necesitatea obţinerii şi apoi a menţinerii unei stări de atropinizare a pacientului(nu mai des de 8 min,nu mai rar de 6 ore)
+	• **Frecvenţă cardiacă între 90 – 110/min;** • **Midriază;** • **Tegumente uscate**;
DIAZEPAM	5 mg i.v. lent (în 5 minute) repetabil până la doza de 30 mg în 8 ore;
+	Administrarea lui succedă cu 5 minute administrarea atropinei;
TOXOGONIN	500 mg (2 fiole) i.v. lent (în 15 – 30 minute) apoi p.i.v. cu 750 mg/24 h în S.F. 9‰

4. **Lavaj gastric** urmat de administrare de **cărbune activat** 50 g şi **Sorbitol 70%** 100 ml, pe sonda de lavaj gastric (dacă pacientul nu prezintă deja diaree).
5. **Internare în Serviciul de Terapie Intensivă a Clinicii de Urgenţe Medicale**.
   - determinarea nivelului activităţii colinesterazei serice şi/sau eritrocitare;
   - determinări de analize biologice;
   - monitorizarea semnelor de atropinizare (înainte de fiecare nouă injecţie de atropină şi la 8 minute după aceasta), date în funcţie de care se decide doza de atropină şi următorul interval de administrare.
   - monitorizarea clinică a eficienţei respiratorii;
   - monitorizarea eventualelor semne de supradozaj atropinic;
   - monitorizarea valorilor nivelului activităţii colinesterazei serice şi/sau eritrocitare;
6. Eventual, administrare de **plasmă umană** 600 - 800 ml sau preparatul Serum cholinesterase Behring 45 ml/flacon, 4 flacoane.
7. După 48 de ore de la intoxicaţie, dacă nu există motive pentru ca absorbţia toxicului să continuie se renunţă la reactivatorii de colinesterază.
8. Externare la 4 - 6 zile de la dispariţia simptomatologiei.
9. Dispensarizare ulterioară psihiatrică, neurologică.

DE REŢINUT!

1. într-un context toxicologic, aveţi întotdeauna în vedere posibilitatea diagnosticului de intoxicaţie cu SOF;
2. atropina nu trebuie administrată până ce hipoxia nu este corectată printr-o ventilaţie adecvată;
3. la aceşti pacienţi, morfina, aminofilina şi fenotiazinele sunt contraindicate, datorită riscului crescut de aritmii cardiace.
4. dacă aveţi suspiciuni argumentate în sensul unei intoxicaţii cu SOF, recomandaţi o probă de toleranţă la atropină;
5. în caz de probă pozitivă, administraţi ATROPINĂ, cât mai prompt, în doze suficiente şi la intervalele de administrare adecvate unei corecte atropinizări (FC: 90-110/min, midriază, tegumente uscate).

Bibliografie

1. Kwong TC: Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. Ther Drug Monit 2002;24:144. (Review of the

biochemistry and clinical toxicology of organophosphates.) [PMID: 11805735]
2. Levy-Khademi F, Tenenbaum AN, Wexler ID, Amitai Y. Unintentional organophosphate intoxication in children. *Pediatr Emerg Care*. Oct 2007;23(10):716-8.
3. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. Dec 16 2006;368(9553):2136-41.
4. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol*. Dec 2004;23(12):565-9.
5. Sungur M et al: Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. Crit Care 2001;5:211. (Retrospective case study analysis to evaluate the clinical course of organophosphate poisoning.) [PMID: 11511334]
6. Sudakin DL, Power LE. Organophosphate exposures in the United States: a longitudinal analysis of incidents reported to poison centers. *J Toxicol Environ Health A*. Jan 15 2007;70(2):141-7.
7. Sally M. Bradberry, J.Allister Vale- Organophosphorus and carbamate incecticides in Critical Care Toxicology, Mosby 2005
8. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicaţii nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victoriţa Şorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009
9. Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, et al. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med*. 2007;46(13):965-9.
10. Weissman BA, Raveh L. Therapy against organophosphate poisoning: the importance of anticholinergic drugs with antiglutamatergic properties. *Toxicol Appl Pharmacol*. Oct 15 2008;232(2):351-8.

INTOXICAŢIA CU INSECTICIDE ORGANOCLORURATE

Date despre toxic

Exemple: DDT-ul (diclordifeniltricloretanul), endrin, dieldrin, aldrin, endosulfan, clordan, heptaclor, lindan, clordecon.

- Deţin un efect carcinogenic, dovedit prin studii experimentale pe animale de laborator (la şoarece şi şobolan expunerea cronică la organoclorurate inducând tumori hepatice, tumori renale, modificări endocrine şi degenerări testiculare).
- în S.U.A., din 1987 pesticidele organoclorurate sunt interzise comercializării, iar în Europa utilizarea lor este foarte strict limitată.

Toxicitate

-organocloruratele sunt absorbite prin tegumentele intacte, prin inhalare şi prin ingestie

- ***efecte neurotoxice*** prin interferarea transmiterii impulsurilor nervoase, în special din creier, cu scăderea pragului fiziologic de stimulare neurală având astfel un efect excitant asupra sistemului nervos central.

Convulsii - prin acţiune pe receptorul GABA
- prin acţiune asupra canalelor de sodium pe care le menţine deschise mai mult timp.

- ***acţiune la nivel hepatic*** (la nivelul citocromului P450,cu efect inductor enzimatic, crescând metabolizarea unor medicamente.

-doza toxică este foarte variabilă,>10mg/kg corp determina convulsii
-doza letală la om este necunoscuta, DL50 la animalele de laborator este 50mg/kg corp.

Diagnostic clinic

-debutul simptomelor este brusc, datorită stimulării directe a sistemului nervos central şi scăderii pragului de declanşare a convulsiilor.
-predomină fenomenele neurologice

- exagerarea reflexelor osteotendinoase,
- contractură ahiliană clonică persistentă,
- tulburări de vedere,
- irascibilitate,
- agitaţie psihomotorie, tremurături, mioclonii,
- convulsii cu stare critică epileptiformă şi hipertermie secundară,
- afectarea stării de conştienţă până la comă.

- in evoluţie poate surveni:

- deprimarea centrului respirator,

- tulburări cardiovasculare disritmice datorate unei hipersensibilităţi miocardice la catecolaminele endogene,
- insuficienţă hepatică prin necroză hepatică secundară metaboliţilor toxici ai organocloruratelor.

Convulsiile pot surveni brusc, fără nici un semn prealabil. În intoxicaţiile prin ingestie convulsiile apar precoce dacă anterior intoxicaţiei stomacul era în depleţie (1-2 ore) şi mai tardiv (5-6 ore) în caz de stomac în repleţie.

Decesul poate surveni la 4-8 ore de la intoxicaţie prin insuficienţă respiratorie (edem cerebral cu hipertensiune intracraniană şi afectarea centrului respirator, pneumonie de aspiraţie), prin acidoză metabolică, dezvoltate în cursul convulsiilor prelungite.

-efect iritativ local manifestat prin:

- rush tegumentar în expunerile cutanate,
- tuse iritativă în caz de inhalare,
- greţuri, vărsături, epigastralgii în caz de ingestie.

Diagnostic paraclinic.

-***determinări calitative şi cantitative*** de organoclorurate din corpul delict, lichid de vărsătură, lichid de spălătură gastrică, ser, urină, ţesut adipos, lapte matern (în general metode gazcromatografice) oferă rezultate tardive, nefiind de utilitate pentru intoxicaţiile acute.

-***radiografia abdominală pe gol,*** deoarece majoritatea organocloruratelor sunt radioopace. Un examen radiologic negativ nu exclude însă intoxicaţia.

-***radiografia toracică*** are ca indicaţie excluderea diagnosticului de pneumonie prin aspiraţie.

-***EEG*** este obligatorie la pacienţii paralizaţi.

-***CT*** serveşte tot diagnosticului diferenţial cu alte patologii intracraniene, putând evidenţia edem cerebral difuz.

-***EKG*** este justificată de riscul crescut pentru tuburări de ritm datorită unui miocard sensibilizat de organoclorurate la catecolaminele endogene.

-***colinesteraza serică*** (anamneza este în general pentru intoxicaţie cu substanţă pesticidă şi pentru că multe preparate comerciale organoclorurate au în compoziţia lor şi organofosforate.)

-***teste biochimice*** (creatinkinază, testele de monitorizare a echilibrului acidobazic, electroliţii serici, examenul de urină pentru mioglobinurie ,glicemie).

Evoluţie, prognostic:

-dictate de severitatea convulsiilor şi capacitatea terapeutică

-la distanţă în timp există riscul neoplaziilor, organocloruratele fiind considerate substanţe cancerigene probabile

Tratament

- Scoaterea pacientului din mediul toxic cu respectarea măsurilor de protecţie a salvatorului de riscul contaminării
- Nu se cunoaşte niciun antidot specific în intoxicaţia cu organoclorurate.
- Primul gest este IOT (convulsiile pot surveni subit, fără simptome premergătoare). Protecţia căilor aeriene prin IOT are şi avantajul prevenirii bronhoaspiraţiei.

Iniţierea tratamentului anticonvulsivant profilactic sau curativ

Sunt preferate ***benzodiazepinele*** datorită acţiunii lor de potenţare a efectului inhibitor al activităţii neuronale GABA din sistemul nervos central.

În caz de convulsii se poate utiliza:

Diazepam 5-10 mg i.v. repetabil până la o doză totală de 30 mg.

Lorazepam 2-4 mg i.v.,im cu titrarea efectului, dozele ulterioare putând fi repetate la 10-15 minute până la o doză totală de 8 mg. Persistenţa mai îndelungată în SNC, comparativ cu Diazepamul.

Midazolam 0,01-0,05 mg/kg i.v.,im lent în minim 2 minute. Instalarea efectului se produce mai lent, în 2-3 minute, dar afinitatea pentru receptorii benzodiazepinici este dublă faţă de diazepam. Se poate repeta administrarea la 10-15 minute până la obţinerea efectelor dorite, doza maximă 10 mg. În caz de abord venos dificil poate fi folisită şi administrarea intramusculară.

Tot cu efect anticonvulsivant pot fi utilizate ***barbituricele***, considerate în acest caz medicaţie de a doua linie. Acţionează prin interferarea transmiterii impulsurilor de la talamus la cortexul cerebral.

Pentobarbital 100 mg i.v. în 2 minute repetabil prin titrare în funcţie de eficienţă, doză maximă 500 mg. *Fenitoinul* este mai puţin util iar pentru convulsiile repetitive se poate lua în calcul blocada neuromusculară cu monitorizare electroencefalografică.

- Se evită stimulii externi puternici care pot precipita convulsiile (şi intubaţia orotraheală trebuie realizată cât mai blând posibil).
- Monitorizarea din punct de vedere termic a pacienţior cu iniţierea măsurilor fizice de scădere a temperaturii corpului, dacă aceştia sunt hipertermici.

Măsuri de epurare a toxicului până la absorbţie:

- decontaminarea tegumentelor, prin înlăturarea îmbrăcămintei pacientului (ce va fi depozitată în pungi de plastic închise ermetic) şi spălarea cu apă şi săpun.

- in caz de ingestie **nu** se va induce vărsătura ci, după intubaţie orotraheală, în prima oră de la intoxicaţie se va aspira conţinutul gastric. **Nu se utilizează purgativele, ele facilitând absorbţia organocloruratelor.**
- *Cărbunele activat* este recomandat chiar şi în intoxicaţiile care nu se realizează prin ingestie deoarece organocloruratele au un ciclu enterohepatic şi enteroenteric ce poate fi interceptat, împiedicându-se reabsorbţia lor sistemică. Se utilizează doze multiple de cărbune activat 1-2 g/kg corp per os.
- *Colesteramina răşină*, 3-9 g per os.

Diureza forţată, hemodializa şi hemoperfuzia nu s-au dovedit eficiente.

Tratamentul complicaţiilor disritmice cardiace implică profilactic evitarea utilizării adrenalinei sau a altor droguri simpatomimetice (efect batmotrop pozitiv).

Dacă totuşi pacienţii prezintă hipotensiune arterială ce nu răspunde la administrarea de lichide, fenilefrina (agonist α adrenergic selectiv) este tratamentul de elecţie: 0,1-0,5 mg i.v. în bolus, repetabil la 15 minute, urmat de perfuzie i.v. 0,04-0,06 mg/minut cu titrare în funcţie de eficienţă.

Utilizarea β blocantelor pentru controlul disritmiilor ventriculare datorate miocardului sensibilizat de organoclorurate, s-a dovedit a fi eficientă (propranolol, esmolol etc.).

Posibila afectare hepatică din intoxicaţia cu organoclorurate beneficiază, cu argumente teoretice doar, de tratament profilactic cu N-acetil cisteina.

DE REŢINUT!

Deşi descoperirea insecticidelor organoclorurate au adus în 1948 premiul Nobel pentru medicină, din 1987 au fost interzise comercializării în S.U.A. iar în Europa utilizarea lor a fost limitată foarte strict.

1. Organocloruratele exercită ***efecte neurotoxice*** de scădere a pragului fiziologic de stimulare neurală cu un efect final excitant asupra sistemului nervos central.
2. Clinica intoxicaţiei este dominată de riscul şi de complicaţiile convulsiilor.
3. Evoluţia şi prognosticul sunt dictate de severitatea convulsiilor.
4. Nu se cunoaşte niciun antidot specific în intoxicaţia cu organoclorurate, după stabilirea ABC-ului, primul gest este intubaţia orotraheală (în caz de suspiciune mare de organoclorurat). În tratamentul convulsiilor sunt preferate benzodiazepinele.

Bibliografie

1. Aaron C. *Ford: Clinical Toxicology.* St Louis, MO: MD Consult; 2001:818-28.
2. Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N, Fernando R, Hutchinson G, Isbister G, et al. Pesticide poisoning in the developing world--a minimum pesticides list. *Lancet.* Oct 12 2002;360(9340):1163-7.
3. Holland MG. Insecticides: Organic chlorines, pyrethrins/pyrethroids, and DEET. In: *Goldfrank L, ed. Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006:1523-35.
4. Simpson WM, Schuman SH. Recognition and management of acute pesticide poisoning. *Am Fam Physician.* Apr 15 2002;65(8):1599-604.
5. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicaţii nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victoriţa Şorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009
6. Worek F, Koller M, Thiermann H, Szinicz L. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. *Toxicology.* Oct 30 2005;214(3):182-9.
7. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC Jr, Youniss J, Reid N, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* Sep 2004;22(5):335-404.

INTOXICAŢIA ACUTĂ CU CIUPERCI NECOMESTIBILE

Ciupercile se clasifică în funcţie de latenţa debutului efectelor toxice, implicit de urgenţa intervenţiei medicale. Precocitatea debutului intoxicaţiei este invers proporţională cu gravitatea intoxicaţiei în ansamblul său (debut la peste 6-12 ore de la ingestie indică o intoxicaţie severă cu prognostic potenţial sever). Dintre miile de specii cunoscute, doar în jur de 100 pot cauza o formă de intoxicaţie şi numai 10 sunt responsabile de intoxicaţii fatale.

INTOXICAŢII CU PERIOADĂ SCURTĂ DE INCUBAŢIE

Sindromul muscarinic (colinergic) este produs de ***muscarină*** (alcaloid parasimpatomimetic) care produce excitarea receptorilor colinergici de tip muscarinic.

SPECII: ***Clitocybe*** (ghebe, opintici), ***Inocybe.***

PERIOADA DE INCUBAŢIE: 15 minute-3 ore.

TABLOU CLINIC:

Tulburări digestive:
- greţuri, vărsături, epigastralgii, diaree;

Creşterea secreţiilor glandulare:
- catar oculo-nazal
- sialoree
- hipersecreţie bronşică
- transpiraţii profuze;

Tulburări cardio-vasculare:
- bradicardie
- hipotensiune arterială;

Tulburări neuro-senzoriale:
- cefalee
- mioză, tulburări vizuale
- agitaţie, anxietate, confuzie
- tremurături, parestezii;

Rar - bronhospasm.

TRATAMENT:

Antidot: atropina- 0.5-1 mg la 4 ore până la dispariţia simptomelor (12-24 ore).

Măsuri generale.

Sindromul panterian (atropinic) (produs *de muscarină, muscazonă, muscinol, acidul ibotenic).*

Aceste toxine au acţiune antispastică la nivelul tubului digestiv, căilor biliare şi urinare, încetinesc evacuarea gastrică, diminuă secreţiile gastrice, salivare, lacrimale, sudorale.

SPECII: ***Amanita pantherina*** (burete pestriţ), ***Amanita muscaria*** (muscariţă).

PERIOADA DE INCUBATIE: 30-90 minute.

TABLOU CLINIC:

- Simptome în special la nivelul SNC: uşoare - ataxie, letargie; severe - "nebunia atropinică" - halucinaţii, spasme musculare, convulsii, comă;
- Simptome anticolinergice: tahicardie, midriază, uscăciunea mucoaselor;
- "efecte paradoxale" – hipersudoraţie, sialoree, mioză.

TRATAMENT:

- Măsuri generale
- Tratamentul convulsiilor: Diazepam
- Antidot: Fizostigmina -nu este utilă în contracararea efectelor SNC

Sindromul resinoidian (indigest, holeriform precoce) este produs de toxine variabile în funcţie de specie - *derivaţi terpenici, antrachinone, heterocicli azotaţi, amine şi peptide, hidrazine.*

Aceste toxine diverse produc iritaţia mucoasei digestive asemănătoare cu cea provocată de purgativele drastice.

SPECII: ***Agaricus*** (ciuperca de gunoi), ***Entoloma, Lactarius*** (iuţar), ***Boletus satanas*** (hribul ţigănesc).

PERIOADA DE INCUBAŢIE: 30 minute- 3 ore.

TABLOU CLINIC:

- Tulburări digestive: greaţă, vomă, diaree, dureri abdominale ce antrenează tulburări hidro-electrolitice (deshidratare, şoc hipovolemic).

TRATAMENT:

- Simptomatic: antispastice, antidiareice, antiemetice
- Corectarea tulburărilor hidro-electrolitice.

Sindromul narcotinian este cauzat de *psilocină, psilocibină* (derivaţi indolici), *baeocistină, norbaeocistină, serotonină.*

Au acţiune psihotropă şi efecte analoge celor ale LSD, fiind distruse prin fierbere.

SPECII: ***Psilocybes, Panaeolus.***

PERIOADA DE INCUBAŢIE: 30-60 minute.

TABLOU CLINIC:

- alterarea percepţiilor: dezorientare ternporo-spaţială, percepţii distorsionate ale obiectelor, halucinaţii
- bradicardie, hipotensiune
- midriază
- tulburări digestive: greţuri, vărsături, dureri abdominale
- modificări de personalitate şi comportament.

TRATAMENT:

- supraveghere atentă, sedative.

Sindromul coprinian este produs de *coprin,* o substanţă cu efect antabuz. Determină vasodilataţie generalizată şi colaps după ingestia de alcool (este metabolizată într-un inhibitor al aldehid-dehidrogenazei responsabilă de acumularea acetaldehidei).

SPECII: ***Coprinus*** (popenchi, burete cu perucă).

PERIOADA DE INCUBAŢIE: 20 minute-2 ore.

TABLOU CLINIC:

- senzaţie de căldură
- cefalee
- palpitaţii
- hipotensiune
- dureri toracice.

TRATAMENT:

- interzicerea consumului de alcool 3-4 zile după ingestia de ciuperci
- tratamentul colapsului: amine vasopresoare (dopamină)
- Beta-blocante sau alte antiaritmice pentru tahiaritmii.

Sindromul paxilian este produs de principala toxină din Paxilus involutus. Produce anemie hemolitică mediată imun (prin anticorpi de tip IgG, la persoane susceptibile, care au consumat mai mulţi ani la rând ciuperca, fără să apară semne manifeste de intoxicaţie).

SPECII: ***Paxilus***.

PERIOADA DE INCUBAŢIE: 1-3 ore.

TABLOU CLINIC:

- hemoliză
- citoliză hepatică
- insuficienţă renală
- colaps cardio-vascular.

TRATAMENT:

- măsuri de susţinere a funcţiilor vitale.

INTOXICAŢII CU PERIOADĂ LUNGĂ DE INCUBAŢIE

Sindromul giromitrian (helvelian) este cauzat de acţiunea a două toxine: *giromitrina* (foarte solubilă în apă, eliminată prin deshidratarea ciupercii, difuzează în apa în care se prepară ciuperca). Are efect hemolizant şi antagonist al vitaminei B6 şi acidului folic. Poate cauza hepatită toxică fatală şi posibil nefrită interstiţială şi este o substanţă cancerigenă. *Acidul helvelic* este cea de-a doua toxină implicată şi produce hemoglobinemie.

SPECII: ***Gyromitra, Helvella***.

PERIOADA DE INCUBAŢIE: 5-10 ore.

TABLOU CLINIC:

- tulburări digestive

- hemoliză intravasculară acută: icter, hemoglobinurie, stare de şoc
- hepatită citolitică moderată
- tulburări neurologice: somnolenţă, delir, agitaţie, convulsii, comă.

TRATAMENT:
- tratamentul convulsiilor
- tratamentul hepatitei toxice
- în caz de hemoliză intravasculară – exsanguinotransfuzie
- în caz de IRA - hemodializă
- antidot specific (numai pentru simptomele neurologice): vit. B6.

Sindromul orelanian este produs de *orelanină, orelină, orelinină* ce derivă din fotodescompunerea orelaninei. Produce nefrită tubulo-interstiţială.

SPECII: ***Cortinarius.***

PERIOADĂ DE INCUBATIE: 3-20 de zile.

TABLOU CLINIC:
- iniţial tulburări gastro-intestinale urmate de o perioadă de remisiune şi ulterior insuficienţă renală.

TRATAMENT:
- tratamentul IRA – hemodializă.

Sindromul faloidian (holeriform tardiv) este produs de două tipuri de toxine: *amatoxine şi falotoxine.* Produce necroză intestinală, hepatică şi tubulară renală potenţial fatale.

SPECII: *Amanita phalloides* (pălăria morţii), *A. Verna, A. Virosa.*

PERIOADA DE INCUBAŢIE: 5-24 ore.

TABLOU CLINIC:
- *Faza de latenţă:* asimptomatică
- *Faza de agresiune:* semne şi simptome de gastro-enterită acută urmată de deshidratare. Este prezentă hipertermia (DD: enterocolitele acute unde febra precede fenomenele digestive)
- *Faza parenchimatoasă:*

- hepatită toxică: hepatomegalie, icter, sindrom de citoliză hepatică
- insuficienţă renală: funcţională (secundară pierderilor digestive) sau organică (efect toxic tubular direct al amanitinelor).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

- gastroenterite virale (febra precede fenomenele digestive);
- toxiinfectii alimentare;
- intoxicaţia cu arsenic (apar vărsături cu gust aparte de usturoi);
- intoxicaţia acută cu metale grele (Hg,Pb,P) -există arsuri caustice ale cavităţii bucofaringiene.

TRATAMENT:

- Internare obligatorie în serviciul ATI
- Măsuri generale
- Rehidratare masivă
- Antidoturi:
  - Penicilina G 0,3-1 milion UI/kg/zi în mai multe prize, timp de 2-3 zile după ingestia ciupercilor combinată cu oxigenoterapie hiperbară (creşte eficacitatea Penicilinei);
  - Cimetidină până la 2 g i.v. la fiecare 2 ore în primele 2-3 zile, combinată cu vitamina C în prize repetate (creşte efectul Cimetidinei) - previne afectarea hepatică;
  - N-Acetilcisteină şi Silibinin (componentul activ al Silimarinei) pentru a preveni leziunile hepatice.
- Transplantul hepatic, ca ultimă alternativă în insuficienţa hepatică fulminantă.

DIAGNOSTIC PARACLINIC:

1. *Testele paraclinice de rutină* (hemoleucogramă, uree, creatinină, glicemie, sumar de urină)- evidenţiază deshidratarea secundară tulburărilor gastro- intestinale.
2. *Amilazemia* şi *testele funcţionale hepatice* (fosfatază alcalină, AST, ALT, bilirubină, timp de protrombină) - evidenţiază gradul afectării hepatice.
3. *Testele toxicologice*: dozarea urinară a psilocinei (responsabilă de sindromul halucinator), dozarea radioimunologică în materii fecale sau urină a amanitinelor (responsabile de sindromul faloidian) nu sunt, din păcate, accesibile de rutină, fiind rezervate doar laboratoarelor specializate.

4. *Monitorizarea ECG* se impune datorită riscului aritmic în sindromul coprinian sau în cazul pacienţilor cu dezechilibre hidroelectrolitice.
5. *Examenul micologic* efectuat de specialist pe exemplarul întreg de ciupercă proaspătă şi examinarea microscopică a sporilor recuperaţi din lichidul de vărsătură, aspiratul gastric, materii fecale sau din ciupercile parţial ingerate sau veselă, identifică specia implicată în apariţia intoxicaţiei.
6. *Testul Meixner* - este o metodă simplă şi uşor de realizat, a depistării ciupercilor ce conţin amatoxine. Practic, se striveşte o bucată de ciupercă proaspătă pe hârtie de ziar, iar după uscarea petei, se picură deasupra un strop de acid clorhidric concentrat. Dacă în următoarele 20 minute apare o coloraţie albastră, sunt prezente amatoxinele. Dacă această culoare apare în primele 1-2 minute, ciuperca respectivă conţine o cantitate mare de amatoxine. Dacă testul este negativ, nu înseamnă că ciuperca este comestibilă, deoarece pot fi prezente alte tipuri de toxine. Trebuie utilizată hârtia de ziar, în loc de o hârtie de mai bună calitate, deoarece testul are la bază reacţia dintre amatoxină şi lignina conţinută în ziar, care este catalizată de către acid.

Speciile ce conţin norleucină *(A. smithiana)* produc insuficienţă renală acută prin acţiunea toxinelor la nivelul epiteliului renal.

DE REŢINUT!

1. Maximum de incidenţă a intoxicaţiilor cu ciuperci este în perioada iulie - noiembrie;
2. Tulburările digestive frecvent prezente au consecinţe mai importante la copilul mic şi vârstnic, impunând spitalizarea lor;
3. Apariţia simptomelor la interval de peste 6 ore are prognostic rezervat;
4. Pacienţii pot ingera mai multe specii de ciuperci concomitent, deci apariţia timpurie a simptomatologiei nu exclude o intoxicaţie gravă;
5. Prezenţa unui tablou clinic sugestiv pentru intoxicaţie cu ciuperci la toţi comesenii este semn de certitudine pentru diagnostic;
6. Dacă doar un singur bolnav este simptomatic iar restul sunt asimptomatici, de regulă nu e vorba de o intoxicaţie cu ciuperci;
7. Factorii care influenţează severitatea unei intoxicaţii cu ciuperci sunt anotimpul, maturitatea ciupercii, localizarea geografică a ciupercii, cantitatea ingerată, metoda de preparare (unele toxine sunt termolabile), ingestia unor ciuperci din specii diferite în acelaşi timp, vârsta pacientului;
8. Identificarea ciupercii se face prin examen micologic de către specialist pe exemplarul întreg de ciupercă proaspătă şi prin evidenţierea

toxinelor în sânge; nu este corectă o identificare numai pe baza aspectului macroscopic sau numai după imagini;
9. Testele populare de identificare sunt inutile şi periculoase.

NU SUNT ADEVARATE URMATOARELE "SFATURI DIN BATRÂNI"

1. Ciupercile de primavară sau cele de la sfârşitul toamnei sunt comestibile;
2. Ciupercile care cresc sub arbori pe cale de descompunere sunt otrăvitoare;
3. Nici o ciupercă otrăvitoare nu creşte pe lemn;
4. O ciupercă este comestibilă dacă se decojeşte pălăria;
5. Dacă este mâncată de animal nu este otrăvitoare;
6. Ciupercile atacate de melci sau de insecte, sunt comestibile;
7. Ciupercile de culoare violet sau cele vâscoase sunt toate necomestibile;
8. Ciupercile amare, acre sau picante sunt otrăvitoare;
9. O ciupercă ce miroase agreabil este comestibilă.
10. Anumite ciuperci comestibile pot deveni periculoase dacă au intrat în contact cu viperele sau plantele veninoase;
11. Ciupercile care fac să coaguleze albuşul de ou sau laptele sunt periculoase, deci absenţa acestei reacţii este o probă că ciuperca e comestibilă;
12. Aruncarea apei folosită la gătit suprimă toxicitatea;
13. Ciupercile necomestibile colorează apa de orez în roşu;
14. O ciupercă este bună de mâncat dacă nu înnegreşte o linguriţă de argint în timpul fierberii;
15. Fierberea în apă cu oţet, macerarea şi sărarea detoxifică ciuperca;
16. O ciupercă este otrăvitoare dacă îngălbeneşte pătrunjelul verde, sau modifică culoarea unei jumătăţi de ceapă (în albastru, vânăt sau negru).

Bibliografie

1. Arafat Raed - Ciuperci, Volumul cursului de urgenţe toxicologice Tg. Mureş oct.2002, 83-86.
2. Bologa Cristina, Frasin M., Hurjui Valeria, Lionte Cătălina, Petriş O., Şorodoc L.- Urgenţe toxicologice în practica medicală, Ed. Cantes, 1998.
3. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med.* Feb 2005; 33(2):427-36.

4. Frasin M., Lionte Cătălina, Teodorescu Cornelia – Ciupercile, o problemă de sănătate, Inspectoratul Județean de Sănătate Publică Iași, Spitalul Clinic de Urgențe Iași – Clinica Medicală, 1998.
5. Goldfrank LR. Mushrooms. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Eighth Edition. Goldfrank LR, Flom.* 2006:1564-1575.
6. Ho M. T., Saunders C. E. - Current Emergency Diagnosis & Treatment, 3rd Edition, Ed. Appleton & Lange, 1990.
7. Köppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon.* Dec 1993; 31(12):1513-40.
8. Lionte Cătălina – Hipoglicemia în intoxicații acute exogene cu răsunet hepatic, Teză de doctorat, U.M. F. Iași, 2002.
9. Lionte Cătălina, Teleman S., Bologa Cristina, Teodorescu L., Manoilescu Elisabeta, Petriș O. – Aspecte clinice, morfologice și terapeutice în intoxicația acută cu Amanita phalloides, Terapeutică, farmacologie și toxicologie clinică, vol.VI, nr.3, p.9-16, 2002.
10. McPartland JM, Vilgalys RJ, Cubeta MA. Mushroom poisoning. *Am Fam Physician.* Apr 1997; 55(5):1797-800, 1805-9, 1811-2.
11. Sepulveda S., Sauvageon X., Jedrec J.P., Salamagne J.C., Richter F., Fuilla C., Tabuteau B., Julien H. – Ghid practic de medicină de urgență prespitalicească, versiunea în limba română sub egida Societății de Medicină de Urgență și Catastrofă din România, Ed. LIBRA, 1995.
12. Șorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicații nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victorița Șorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009
13. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. - Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, The McGraw-Hill Companies, 1996.
14. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed.Medicală AMALTEA, 1999.

INTOXICAŢIA CU OXID DE CARBON

Date despre toxic

Oxidul de carbon este un gaz neiritant, mai uşor decât aerul şi foarte difuzibil în atmosferă.

Este un gaz fără miros, fără culoare, ce se formează prin arderea incompletă a diverselor produse utilizate drept carburanţi, precum şi a altor materii bogate în carbon.

Circumstanţe de apariţie

Intoxicaţia acută cu oxid de carbon apare de obicei în următoarele circumstanţe:

- intoxicaţii accidentale:
  - casnice: incendii, gazele de eşapament de la autovehicule, instalaţii de încălzire a locuinţelor, instalaţii de încălzire a apei, uscătoare de rufe;
  - la locul de muncă: minerit, siderurgie, industria vopselelor, pompieri
- intoxicaţii voluntare – tentative autolitice
- omucideri

Rapel fiziopatologic

Oxidul de carbon pătrunde în organism pe cale inhalatorie, fiind rapid absorbit în sânge unde se combină cu hemoglobina, pentru care are o **afinitate de 250 de ori mai mare decât oxigenul**, formând carboxihemoglobina (HbCO).

Cantitatea de carboxihemoglobină care se formează depinde pe de o parte de concentraţia de oxid de carbon din aerul inspirat, iar pe de altă parte de presiunea parţială a oxigenului în aerul inspirat; acumularea progresivă de carboxihemoglobină este dependentă de ritmul lent de disociere al carboxihemoglobinei, comparativ cu cel al oxihemoglobinei. Eliminarea oxidului de carbon se face exclusiv pe cale pulmonară.

Timpul de înjumătăţire al carboxihemoglobinei în aer este de 3-4 ore; în condiţiile administrării de oxigen 100%, timpul de înjumătăţire se reduce la 30-40 minute, iar în cazul administrării de oxigen hiperbar la 15-20 de minute.

Toxicitatea oxidului de carbon este determinată de blocarea funcţiei hemoglobinei de a transporta oxigenul către ţesuturi, ceea ce va duce la apariţia hipoxiei tisulare (cele mai sensibile la hipoxie sunt *creierul* – unde pot apărea zone de edem cerebral, arii de necroză şi *inima* – deprimarea miocardului cu hipotensiune ce va exacerba hipoxia tisulară deja instalată).

Diagnostic clinic

1. Date de anamneză sugestive

- condiţii casnice sau industriale sugestive pentru o intoxicaţie cu oxid de carbon (incendii, sobe defecte, etc.);
- aspect colectiv al intoxicaţiei, de cele mai multe ori

2. Simptome sugestive:

- cefalee, vertij, greaţă, vărsături, fatigabilitate, slăbiciune, tulburări de raţionament.

!!! pentru că intoxicaţia cu CO survine adesea în sezonul rece, dignosticul iniţial este adesea de infecţie virală.

3. Semne sugestive:

- *cutanate*: coloraţie eritematoasă, prezenţa "bromidelor";
- *respiratorii*: tahipnee, tulburări respiratorii (respiraţie Cheyne-Stockes), edem pulmonar acut noncardiogenic;
- *cardio-vasculare*: tahicardie, dureri toracice, tulburări de ritm cardiac şi stop cardiac, hipotensiune arterială cu sincopă, convulsii, EPA;
- *neurologice*: sindrom confuzional, tulburări de memorie, scăderea capacităţii de concentrare, ataxie, ameţeli, agitaţie, comă, convulsii, anizocorie, hipertonie musculară, semnul Babinski;
- *vegetative*: hipertermie, hipersudoraţie, vasoplegie, tulburări vegetative
- *Alte efecte clinice acute*:

⇒ acidoză metabolică

⇒ hemoragii retiniene;

Simptomatologia este în funcţie de nivelul HbCO, variind în limite largi de la un subiect la altul:

HbCO	Simptome
0-15%	fără simptome; nefumători – 1-2%(catabolismul Hb, poluare) fumători<15% în mod tranzitoriu
15-25%	cefalee, greaţă, vertije, tulburări vizuale şi/sau de concentrare
>25%	anomalii EKG(ischemie, aritmii)
>30%	somnolenţă, convulsii, comă
>60%	deces

Factori agravanţi:

- intoxicaţia concomitentă cu alcool, medicamente sau cu droguri;
- leziunile traumatice;
- intoxicaţia cu fum produs de incendii;
- tare asociate (patologie cardio-pulmonară, tabagism);

Diagnostic paraclinic

1. **Determinări toxicologice**
   - **determinarea nivelului seric al carboxihemoglobinei** - valoarea determină forma clinică a intoxicației; valorile mici ale HbCO, la pacienți la care simptomatologia clinică sugerează intoxicație cu oxid de carbon, nu vor exclude diagnosticul de intoxicație acută cu oxid de carbon.
   - **dozarea cianurilor** - pentru diagnosticul diferențial.
   - **alte teste toxicologice** - determinarea unor medicamente, pentru diagnosticul diferențial al comei.
2. **Alte explorări necesare:**
   - **determinarea gazelor sanguine**
   - **dozarea creatinkinazei-MB și troponinei** pentru diagnosticarea unui infarct miocardic, complicație a intoxicației acute cu oxid de carbon (chiar la pacienți cu coronare normale angiografic);
   - **determinarea creatinkinazei serice și a mioglobinuriei** pentru diagnosticarea rabdomiolizei toxice;
   - **radiografie toracică** – pentru evidențierea eventualelor complicații pulmonare, a edemului pulmonar toxic;
   - **electrocardiogramă**;
   - **CT cerebrală** – ne ajută să facem diferențierea comei oxicarbonice de alte cauze ale comei, în special cele neurologice.

Diagnostic diferențial

- infecțiile CRS, toxiinfecții alimentare, AVC, afecțiuni psihiatrice, migrenă, ischemie miocardică.

Evoluție și complicații

Evoluția intoxicației cu oxid de carbon depinde de forma clinică a intoxicației, de momentul instituirii tratamentului, de existența complicațiilor. Evoluția este grevată de o mortalitate ridicată, mai ales în cazul formelor medii și severe.

Complicațiile cele mai frecvente:

- **neurologice**: edem cerebral, ataxie, mutism akinetic, parkinsonism, neuropatie periferică;
- **cardio-vasculare**: angină pectorală, infarct miocardic acut, tulburări de ritm și de conducere, aspect tranzitoriu de infarct miocardic acut (la pacienți cu coronarografie normală), colaps vascular;
- **pulmonare**: edem pulmonar acut, hemoptizie, paralizie unilaterală de diafragm;
- **oftalmologice**: hemoragii retiniene, nevrite retrobulbare, edem papilar

- **insuficienţă renală acută** (funcţională sau prin tubulopatie acută);
- **tulburări neuropsihice**
- **complicaţii ale stării prelungite de comă**: escare, bronhopneumonii, tromboflebite.

Tratament

Tratament în urgenţă

1. Scoaterea din mediul confinat cu oxid de carbon
2. Măsuri specifice în funcţie de severitatea intoxicaţiei acute cu oxid de carbon (în conformitate cu liniile ghid):

- *Intoxicaţia uşoară cu oxid de carbon*
  - internare;
  - medicaţie simptomatică: antalgice, antiemetice;
  - oxigenoterapie cu O_2 100% pe mască până când HbCO<5%;
  - monitorizare cardiacă pentru cei cu afecţiuni cardiace.
- *Intoxicaţia medie cu oxid de carbon*
  - internare;
  - monitorizare cardiacă;
  - determinarea statusului acido-bazic;
  - administrare de O_2 100% pe mască până HbCO <5%.
- *Intoxicaţia severă cu oxid de carbon*
  - internare;
  - monitorizare cardiacă;
  - monitorizarea statusului acido-bazic;
  - administarea de O_2 100% pe mască;
  - administrarea de oxigen hiperbar.

Tratamentul complicaţiilor

- tratamentul complicaţiilor neurologice:
  - edemul cerebral- administrare de antiedematoase cerebrale: manitol, corticosteroizi, diuretice de ansă;
  - neuroprotectoare: piracetam (1-12 g/24 ore), piritinol, vitamine din grupul B, fosfobion;
- tratamentul complicaţiilor cardio-vasculare:
  - colapsul vascular – umplere volemică şi agenţi vasopresori (Dopamină-2-5 μg/kgcorp/min);
  - tratamentul tulburării de ritm sau de conducere.
- tratamentul acidozei metabolice- soluţie bicarbonat de sodiu 14‰;
- combaterea coagulării intravasculare diseminate:
  - administrarea de heparină 30 000 UI/24 ore;
  - administrarea de soluţie Dextran 40.
- tratamentul complicaţiilor pulmonare:

- edemul pulmonar acut-corticosteroizi, diuretice (dacă TA are valori normale), intubaţie oro-traheală, ventilaţie mecanică;
- complicaţiile infecţioase- antibiotice.

- tratamentul complicaţiilor renale:
  - insuficienţa renală acută funcţională: umplere volemică, agenţi vasoactivi (Dopamină 2-5 μg/kgcorp/min), manitol, diuretice de ansă;
  - insuficienţa renală acută organică – hemodializa.

DE REŢINUT!

1. în absenţa simptomatologiei clinice numai valoarea HbCO reflectă gravitatea intoxicaţiei;
2. se va doza carboxihemoglobina la toţi pacienţii arşi;
3. simptomatologia clinică este polimorfă, ceea ce impune efectuarea unui diagnostic diferenţial cât mai complet;
4. pot fi prezente crize anginoase însoţite de modificări pe ECG, la pacienţii cunoscuţi coronarieni;
5. cele mai importante sechele sunt cele neuro-psihice, ca urmare a vulnerabilităţii SNC la acţiunea oxidului de carbon.

Bibliografie

1. Crawford R., Campbell,.Ross D.G.D.– Carbon monoxide poisoning in the home:recognition and treatment, B.M.J. 1990, 301: 977-979,
2. Hardy K., Thom S. – Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning, linical Toxicology 1989, 27: 141-156, Medline
3. Kerns William P. II and Kirk Mark A., Carbon monoxide. Goldfrank's Toxicologic Emergencies Sixth Edition 1998, 1551-1569
4. McGuffie C., Wyatt J.P., Kerr G.W., Hislop W.S. – Mass carbon monoxide poisoning, J.Accid.Emergency Medicine 2000, 17:38-39
5. Mogoş Gh., Sitcai N. – Toxicologie clinică, intoxicaţii nemedicamentoase, vol.2, Editura Medicală, Bucureşti 1990, pp. 22-38
6. Shochat G., Lucchesi M. – Toxicity, Carbon Monoxide, J.Emergency Medicine, may 2001, www.emedicine.com-emerg-topic 817.htm
7. Şorodoc Laurentiu sub red.,Toxicologie clinica de urgenta, vol.2, Intoxicaţii nemedicamentoase (autori: Laurentiu Sorodoc, Catalina Lionte, Ovidiu Petris, Victoriţa Şorodoc), Editura Junimea Iasi, colectia Esculap, 2009
8. Voicu V. – Toxicologie clinică, Editura Albatros, Bucureşti, 1997, pp. 75-76, 139-142
9. Voicu V., Macovei R., .Miclea L– Ghid de toxicologie clinică, Editura Medicală Almatea, Bucureşti 1999, pp.16, 58

Tipar digital realizat la:

EDITURA ŞI TIPOGRAFIA PIM
Şoseaua Ştefan cel Mare şi Sfânt nr. 4, Iaşi – 700497
Tel.:0730.086.676; Fax: 0332.440.730
E-mail: editura.pim@gmail.com
www.pimcopy.ro

Capitolul 10. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ACETAMINOFEN

Cătălina Lionte

Acetaminofenul, cunoscut şi ca Paracetamol, se găseşte în sute de preparate pentru răceală, tuse şi antalgice, fie singur (ex. Paracetamol, Tylenol, Panadol – cp.500 mg, etc.), fie în combinaţie cu alte droguri precum anticolinergicele, antihistaminicele (ex. Paracetamol Sinus, Tylenol Cold, Coldrex etc.), barbituricele, cafeina, musculorelaxantele, narcoticele, fenotiazinele şi simpatomimeticele. Răspândirea sa largă şi popularitatea pe care şi-a câştigat-o după 1960 ca agent analgezic – antipiretic mai puţin toxic decât aspirina, dar şi disponibilitatea sa şi în preparate ce se eliberează fără prescripţie medicală explică incidenţa crescută a intoxicaţiilor accidentale sau voluntare cu acest produs. Intoxicaţia cu acetaminofen poate avea ca rezultat necroza hepatică potenţial fatală.

Intoxicaţiile cu acetaminofen reprezintă a doua cauză principală de intoxicaţii acute în S.U.A. Un studiu retrospectiv asupra intoxicaţiei acute cu acetaminofen a evidenţiat că, într-o perioadă de 10 ani (1991-2000), în Clinica Medicală a Spitalului Clinic de Urgenţe s-au înregistrat 73 cazuri, care au reprezentat 0,5 % din totalul de 15497 pacienţi cu intoxicaţii acute exogene spitalizaţi în această perioadă.

Rapel fiziopatologic

Acetaminofenul, folosit frecvent în practică pentru efectele sale antalgice şi antipiretice, când este luat în cantităţi ce depăşesc dozele terapeutice cauzează necroză centrolobulară în relaţie directă cu doza. Dozele de 10-15 g produc leziuni hepatice evidente clinic, iar cele de 25 g produc hepatită fulminantă. Toxicitatea consecutivă supradozării Paracetamolului este direct corelată cu metabolizarea sa, cu apariţia şi acumularea unor metaboliţi cu înaltă toxicitate (tabel 1).

Tabel 1. Parametri farmacocinetici ai paracetamolului.

Concentraţii terapeutice:	- 5-20 mg/ml;
Legarea de proteine:	- 25-50 %;
Metabolism şi eliminare:	- 90 % glucuronid şi sulfat; - 5% nemodificat; - 5% oxidare: intermediar toxic;
Timp de înjumătăţire:	- 2-3 ore;
Doză toxică minimă la adult:	- 5-15 g;
Doză letală:	- 13-25 g;
Hepatotoxicitate:	- la peste 50% dintre intoxicaţi: 250 mg/kg; - la 100% dintre intoxicaţi: 350 mg/kg.

Acetaminofenul este rapid şi aproape complet absorbit din tractul gastrointestinal. Concentraţiile plasmatice ating un vârf în 30-60 minute şi semiviaţa plasmatică este de 2 ore după doze terapeutice. Acetaminofenul este relativ uniform distribuit în majoritatea fluidelor organismului. Legarea drogului de proteinele plasmatice este variabilă, doar 20-50% poate fi legat la concentraţiile atinse în timpul intoxicaţiei acute. După doze terapeutice, 90-100% din medicament poate fi regăsit în urină din prima zi, în principal după conjugarea hepatică cu acid glucuronic (60%), sulfuric (35%) sau cisteină (3%). Au mai fost detectate mici cantităţi de metaboliţi hidroxilaţi şi deacetilaţi. O mică proporţie de acetaminofen ia calea metabolizării prin citocromul P450, de unde prin N-hidroxilare formează N-acetil-benzochinonimină, un metabolit intermediar foarte reactiv. Acest metabolit reacţionează în mod normal cu grupările sulfhidril ale glutationului. Totuşi, după ingestia unor doze mari de acetaminofen, acest metabolit se formează în cantităţi ce duc la depleţia glutationului hepatic. În aceste circumstanţe, creşte reacţia cu grupurile sulfhidril ale proteinelor hepatice şi poate rezulta necroză hepatică, posibil ca rezultat în parte a acumulării intracelulare de Ca^{2+}, activării endonucleazei Ca^{2+} - dependente şi fragmentării ADN ca o consecinţă a acesteia. Orice situaţie care conduce la depleţia glutationului va creşte toxicitatea, aşa cum creşterea depozitelor de glutation o va diminua. Postul şi alcoolul scad glutationul mitocondrial, N-acetilcisteina reface depozitele de glutation. Enzima P450 2E1 implicată în apariţia metabolitului reactiv NAPQI e stimulată de alcool şi inhibată de cimetidină. Vârsta avansată şi insuficienţa renală pot avea un rol ajutător important. Sindromul alcool-paracetamol este cea mai frecventă cauză de insuficienţă hepatică acută în S.U.A. şi Australia.

Tractul gastrointestinal, ficatul şi plămânii sunt trei sedii potenţiale ale metabolizării paracetamolului.

Toxicitatea hepatică

Aşa cum se arată în figura 1, Acetaminofenul este metabolizat în principal în ficat pe trei căi principale: glucuronidare, sulfatare şi oxidare după administrare pe cale orală. Citocromii umani CYP2E1, precum şi CYP1A2 şi CYP3A4 pot converti acetaminofenul în metaboliţi reactivi care formează legături covalente cu proteinele şi prin urmare cauzează efectele toxice.

Când sunt ingerate doze mari de acetaminofen (> 10 g), geneza în exces a NAPQI va produce consumul şi epuizarea glutationului redus, endogen, legându-se suplimentar de o serie de enzime şi alte proteine tiolice cu funcţii critice la nivel hepatic sau la alte niveluri, putând rezulta necroza hepatică (probabil parţial ca rezultat a acumulării intracelulare de Ca^{2+}, activării endonucleazelor Ca^{2+}-dependente şi producerii fragmentării ADN). Metabolitul rămas în exces după epuizarea glutationului va produce lipoperoxizi. Formarea de radicali liberi nu pare a fi implicată în iniţierea hepatotoxicităţii, dar poate fi implicată în propagarea secundară a acesteia. Se propune şi un mecanism alternativ al hepatotoxicităţii metabolitului activ (toxic) al paracetamolului şi anume legarea covalentă de proteinele şi enzimele tiolice esenţiale pentru funcţia şi structura hepatocitului.

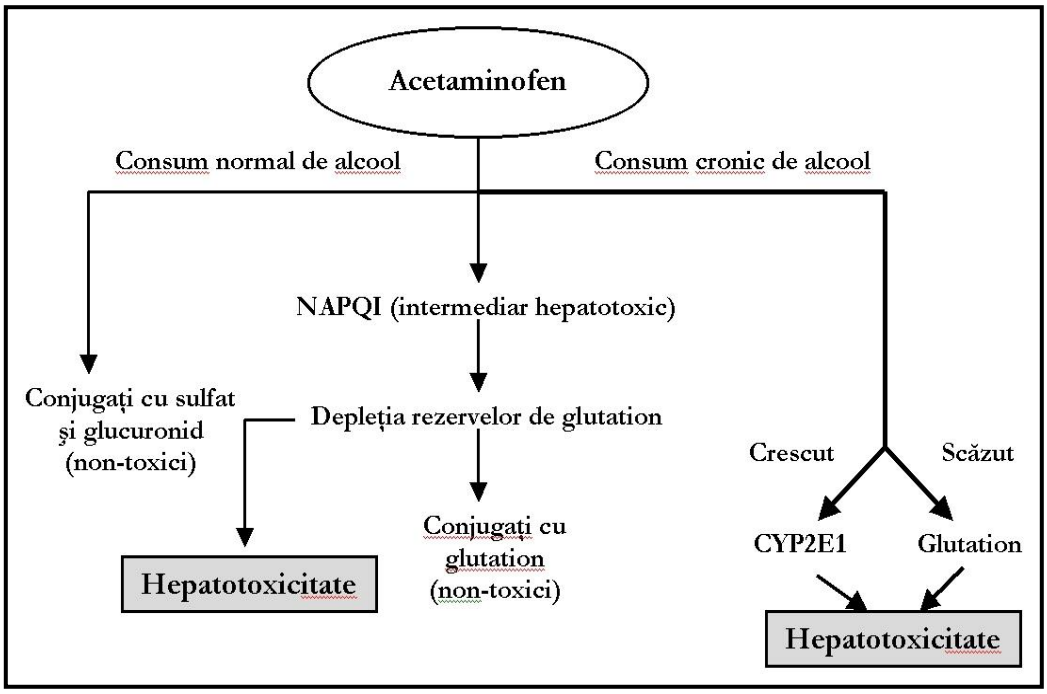


Fig. 1. Efectul consumului de alcool asupra metabolismului Acetaminofenului.

La om, există o sensibilitate individuală la doze toxice de paracetamol, deoarece peste 20% dintre cei cu concentraţii plasmatice toxice nu dezvoltă hepatotoxicitate. Mai mult, la numai jumătate din pacienţii fără tratament antidot, dar cu concentraţii toxice de paracetamol la nivel plasmatic, se evidenţiază leziuni hepatice grave, din care 1-2% dezvoltă o insuficienţă hepatică fatală.

Efectul consumului de alcool asupra toxicităţii paracetamolului este variabil (fig.1). Interacţiunea alcool etilic-acetaminofen este complexă, consumul acut sau cronic de alcool având efecte opuse. Ingestia acută de etanol inhibă oxidarea microsomială a paracetamolului atât la animale, cât şi la om, protejând asupra afectării hepatice la om. Efectul protector dispare când etanolul este eliminat şi intervalul de timp între ingestia etanolului şi paracetamolului este critic.

Mulţi autori raportează că toxicitatea paracetamolului este crescută la alcoolicii cronici. Aceştia sunt mai vulnerabili la efectele toxice ale acetaminofenului în timpul primelor zile ale sevrajului, dar dozele maxime terapeutice administrate în această perioadă nu au efecte adverse asupra testelor funcţionale hepatice. Consumul cronic de alcool induce enzimele microsomiale P_{450} – dependente şi creşte riscul hepatotoxiciţii paracetamolului, chiar la doze terapeutice. În această situaţie se descrie insuficienţă hepatică acută, cu mortalitate ridicată.

Sunt consemnate efecte toxice hepatice ale acetaminofenului şi la subiecţi non-alcoolici, care ingeră alcool în doze uzuale şi acetaminofen în doze terapeutice.

În concluzie, până la clarificarea tuturor aspectelor privind interacţiunea alcool-paracetamol la alcoolicii cronici, toţi pacienţii care consumă alcool în exces trebuie consideraţi a avea un risc de afectare hepatică importantă după o intoxicaţie acută cu paracetamol şi să fie trataţi cu N-acetilcisteină.

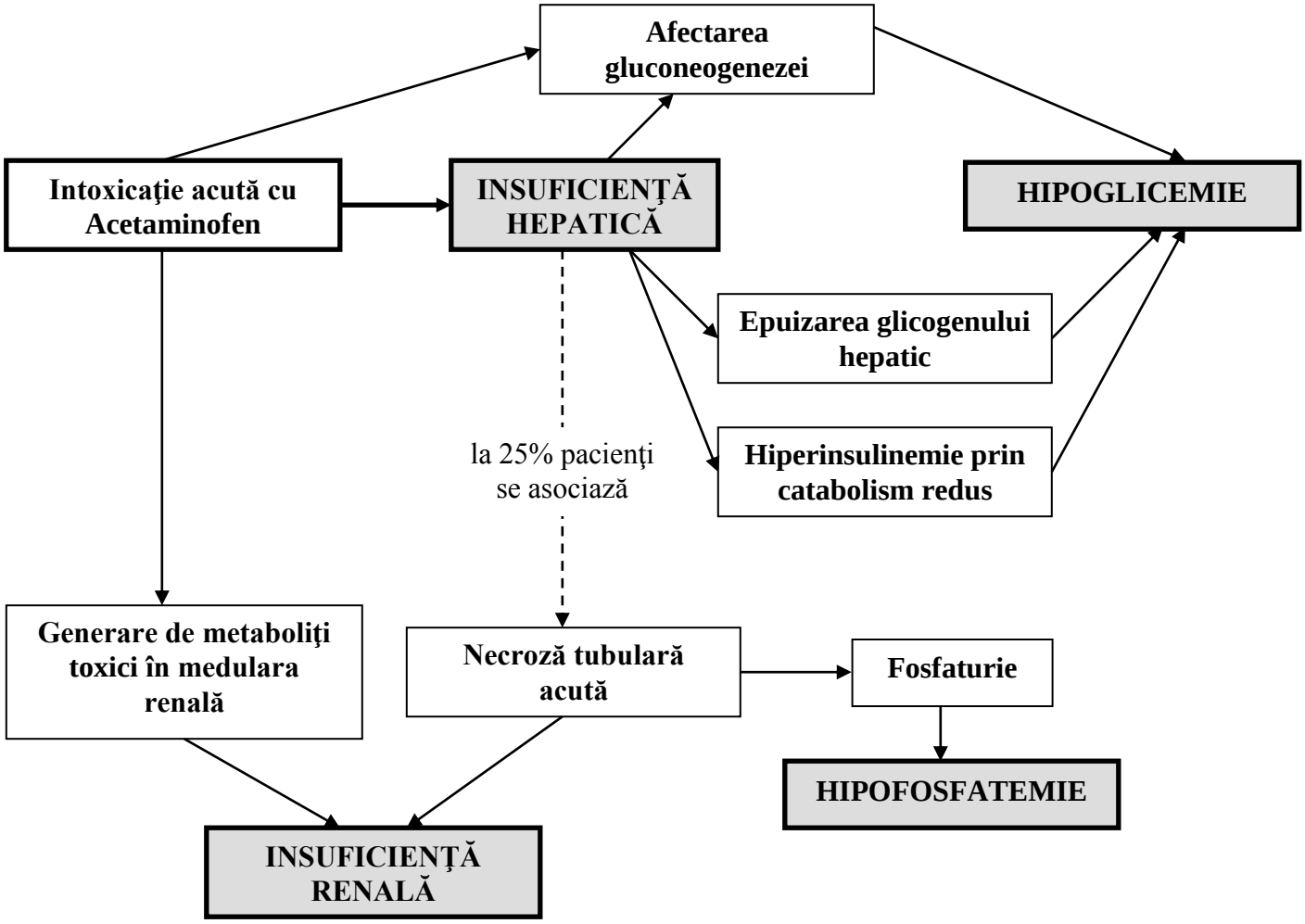


Fig.2. Mecanisme ale toxicităţii sistemice şi complicaţii ale intoxicaţiei acute cu acetaminofen

Coma şi acidoza metabolică sunt prezente tot foarte rar, la pacienţi cu ingestia unor doze masive de acetaminofen. În cazuri izolate, s-au raportat pancreatită şi necroză miocardică difuză, aritmii, hemoragii gastrointestinale, edem cerebral, la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

Hiperlactacidemia şi acidoza metabolică sunt complicaţii metabolice adiţionale ale intoxicaţiei acute cu paracetamol. Hiperlactacidemia tranzitorie observată în primele 15 ore după ingestia unor doze chiar mici de paracetamol este secundară inhibiţiei respiraţiei mitocondriale şi creşterii producţiei de lactat, putând să fie asociată acidozei metabolice. În formele grave de intoxicaţie (concentraţii plasmatice de acetaminofen > 500mg/l la 4 ore după ingestie), acidoza poate fi asocită cu comă. O hiperlactacidemie şi acidoză tardive apar la pacienţii care se prezintă tardiv şi dezvoltă afectare hepatică cu scăderea clearence-ului lactatului. La aceşti pacienţi, acidoza lactică are semnificaţie de prognostic rezervat.

Elemente de diagnostic clinic

Doza minimă toxică de acetaminofen este de 150 mg/kg la copil sau aproximativ 7,5 g la adulţi. Se descriu două situaţii clinice distincte. Una este ingestia în cantităţi mari de acetamiofen în scop suicidar, iar cealaltă este situaţia alcoolicilor cronici care ingeră cantităţi mici (doze terapeutice) în scop analgezic. Evoluţia clinică a intoxicaţiei acute cu acetaminofen poate fi sistematizată în 4 faze. (tabel 2).

Evoluţia clinică a intoxicaţiei severe (netratate) cu paracetamol trece prin etapele:

- Comă instalată brusc prin hipoglicemie, la 24-72 ore de la ingestie;
- Encefalopatie hepatică gradul 3, la > 72 ore de la ingestie;
- Encefalopatie hepatică gradul 4, la 96-120 ore de la ingestie;
- Leziuni de trunchi cerebral, la > 96 ore de la ingestie.

Tabel 2. Tabloul clinic al intoxicaţiei acute cu paracetamol (>200 mg/kg).

Stadiu	Simptomatologie
INIŢIAL (0-24 ore)	• Asimptomatic; • Anorexie; • Greaţă; Vomă; Dureri abdominale; • Letargie; • Transpiraţii; Paloare.
INTERMEDIAR (24-48 ore)	• Falsă bunăstare; • Dureri la palparea ficatului +/- dureri abdominale generalizate; • Tahicardie; Hipotensiune posibilă prin depleţie volemică; • Ocazional icter discret; • Cresc valorile TGO, TGP, bilirubinei, timpului de protrombină;
HEPATIC (3-4 zile)	• Encefalopatie hepatică (confuzie, letargie, comă); • Continuă vărsăturile; • Icter; • Sângerare; • Creşterea valorilor TGO, TGP, bilirubinei, timpului de protrombină; • Hipoglicemie; • Modificări ECG sugestive pentru atingerea miocardică; • Dureri lombare, rinichi sensibili la palpare; • Posibil sindrom hepato-renal; • Pancreatită;
FINAL (după 5 zile – 14 zile)	• Exitus posibil în 4-18 zile prin insuficienţă hepatică; • Sau evoluţie favorabilă cu normalizarea testelor funcţionale hepatice; • Refacerea arhitecturii hepatice (în aproximativ 3 luni).

Confirmarea paraclinică

Diagnosticul precoce este vital în tratamentul intoxicaţiei acute cu acetaminofen, existând metode de determinare rapidă a concentraţiilor drogului în plasmă. Nomograma Rumack-Matthew (fig.3) este utilă ca mijloc predictiv al toxicităţii, pe baza concentraţiilor serice de acetaminofen la peste 4 ore după ingestia unei doze acute. Nu este utilă în cazul ingerării unor prize repetate, a preparatelor cu eliberare prelungită, la pacienţii cu ingestie cronică de acetaminofen, sau la cei cu ingestia unor asocieri de toxice (ex. anticolinergice, opioide, etc.).

Oricum, terapia nu va fi întârziată până la rezultatul laboratorului, dacă anamneza este sugestivă de intoxicaţie.

Investigaţiile de laborator vor evidenţia:

- transaminaze – crescute (> 1000 UI/l în formele severe);
- bilirubină – crescută;
- glicemie – scăzută;
- creatinină – crescută;
- proteinurie şi hematurie la cei cu necroză tubulară acută;
- fosfatemie – scăzută;
- amilaze – crescute;
- timp de protrombină – alungit;

- pH < 7,3;
- lactat – crescut;
- factorii de coagulare II, V, VII – scăzuţi.
- trombocite – scăzute;

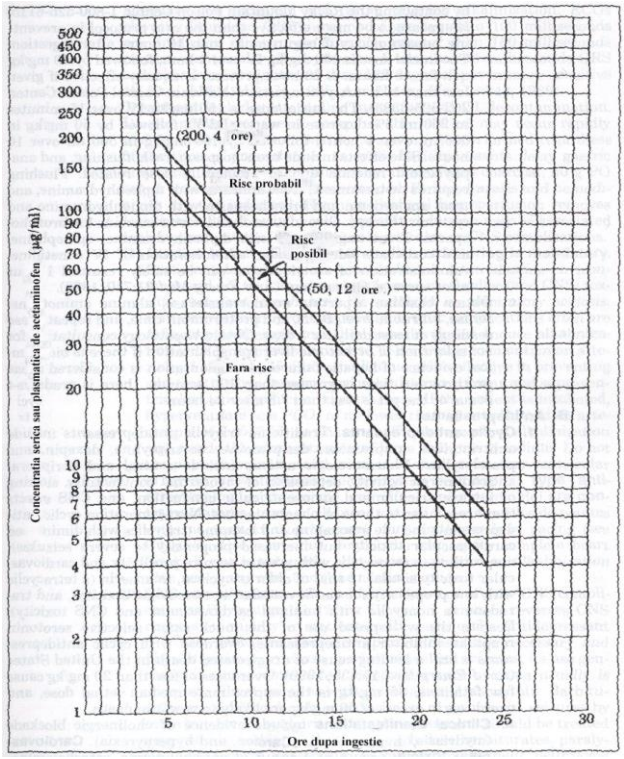


Fig.3. Nomograma Rumack-Matthew pentru aprecierea hepatotoxicităţii acetaminofenului

Explorările imagistice necesare sunt:

- CT cerebral – evidenţiază edemul cerebral la pacienţii care se prezintă tardiv în evoluţia intoxicaţiei, cu encefalopatie;
- Ecografia hepatică – evidenţiază hepatomegalia moderată în stadiul tardiv (hepatic) al intoxicaţiei.

Autopsia evidenţiază la cazurile cu evoluţie infaustă - afectare hepatică caracteristică acetaminofenului (similară celei descrise experimental), cu necroză celulară centrolobulară confluentă (zona 3), aşa cu se prezintă în fig. 4.

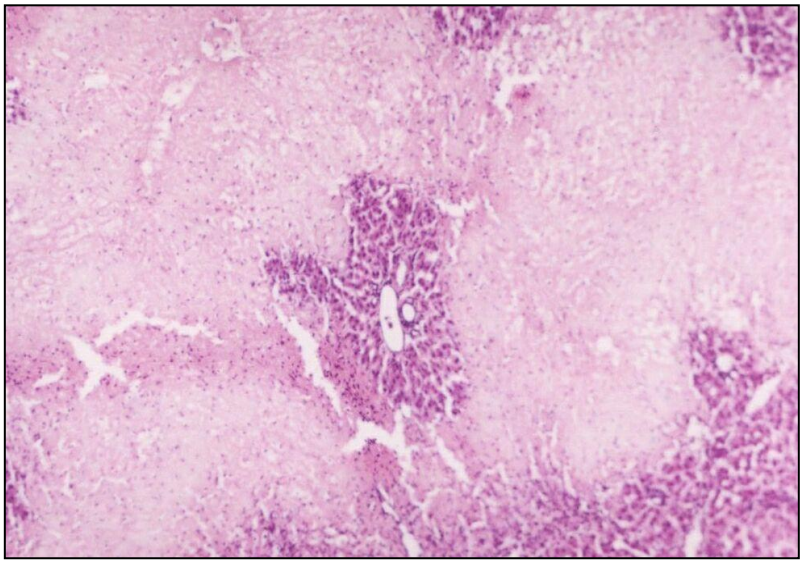


Fig. 4. Arii confluente de necroză pericentrovenulară, cu păstrarea hepatocitelor periportale - animal intoxicat cu Panadol® (paracetamol), la 7 zile de la administrarea toxicului. HE x 10 (studiu experimental).

- gastrita şi ulcerul peptic;
- gastroenteritele (în stadiul iniţial sau intermediar al intoxicaţiei);
- hepatita;
- pancreatita;
- intoxicaţii cu alte toxice hepatice (amatoxine din ciuperci necomestibile, solvenţi etc.);
- sindromul hepatorenal sau insuficienţa hepatică, de alte cauze (în stadiul intermediar şi hepatic al intoxicaţiei acute).

O altă problemă este diferenţierea între afectarea hepatică toxică produsă de acetaminofen şi hepatita alcoolică (tabel 3)

Tabel 3. Elemente de diferenţiere între hepatita alcoolică şi toxicitatea acetaminofenului.

	Toxicitate Acetaminofen	**Supradoză în scop de suicid**	**Hepatită alcoolică**
Activitate AST	Mult crescută	Iniţial normală, apoi marcat crescută	Uzual < 300 UI/l.
Activitate ALT	Crescută, dar mai puţin ca AST	Iniţial normală, apoi marcat crescută	Normală sau uşor crescută
Raport AST/ALT	> 2	< 2	> 2
Timp de protrombină	Uşor crescut	Iniţial normal, apoi mult crescut	Crescut, dar de regulă normal
Acetaminofen sanguin	Normal sau uşor crescut	Crescut	Nivel normal.
AST: aspartat aminotransferază; ALT: alanin aminotranferază.			

Complicaţiile sunt reprezentate de sângerări digestive, pancreatită, necroză miocardică şi aritmii consecutive, insuficienţă renală.

Evoluţie, prognostic

Formele clinice uşoare şi medii evoluează în general favorabil, mai ales dacă prezentarea la medic şi tratamentul antidot s-a început rapid. Formele clinice grave evoluează spre comă hepatică prin insuficienţă hepatică fulminantă, cu prognostic rezervat în absenţa transplantului hepatic. Aşa cum s-a mai arătat, creatinina > 3,4 mg/dl, pH < 7,3 care nu se corectează prin administrarea de fluide, reprezintă factori de prognostic rezervat.

Mortalitatea este de 2-20% în formele severe de intoxicaţie.

Tratament

Conduita în faţa unei intoxicaţii cu acetaminofen este diferită în ***funcţie de momentul prezentării la medic, după ingestia unei doze toxice***.

Sub 8 ore de la ingestie:

1. Recoltare de sânge pentru determinarea nivelului de acetaminofen;
2. Administrarea de cărbune activat 50 g (la adult) şi lavaj gastric – în cazul prezentării sub 1 oră de la ingestia toxicului;
3. Administrare de antidot – N-acetilcisteină (NAC) dacă nivelul plasmatic de paracetamol este peste cel terapeutic sau dacă au fost ingerate cantităţi > 150 mg/kg (în absenţa determinărilor plasmatice de paracetamol);
4. Determinarea timpului de protrombină (TP), INR, transaminazelor şi creatininei;
5. Întreruperea NAC dacă concentraţiile plasmatice de paracetamol sunt sub limita terapeutică;
6. Dacă pacientul este asimptomatic şi investigaţiile sunt normale, nefiind risc de complicaţii, se poate externa.

8-15 ore după ingestie:

1. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, RA, lactat, pH, hemoleucogramă;
2. Administrarea de NAC imediat dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg;
3. Întreruperea NAC dacă concentraţiile plasmatice de paracetamol determinate sunt sub limita terapeutică;
4. În paralel cu tratamentul antidot, repetarea investigaţiilor biologice (cu excepţia concentraţiei plasmatice de acetaminofen);
5. Dacă pacientul este asimptomatic şi investigaţiile sunt normale, nefiind risc de complicaţii, se poate externa.

15-24 ore după ingestie:

1. Administrarea de NAC imediat dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg;
2. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, fosfatemie, RA, lactat, pH, hemoleucogramă;
3. Repetarea acestor investigaţii la sfârşitul tratamentului cu NAC;
4. Dacă acestea sunt anormale sau dacă pacientul este simptomatic, se va continua tratamentul cu NAC 100 mg/kg în 1000 ml glucoză 5% timp de 16 ore, repetat până la remisia fenomenelor.
5. Monitorizarea investigaţiilor biologice.

> 24 ore de la ingestie:

1. Recoltarea de probe biologice pentru determinarea concentraţiei plasmatice de paracetamol, TP, INR, TGO, TGP, creatinină, bilirubină, fosfatemie, RA, lactat, pH, hemoleucogramă;

2. Administrarea imediat de NAC dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg sau pacientul este simptomatic sau are analize anormale;
3. Repetarea acestor investigaţii la sfârşitul tratamentului cu NAC şi continuarea eventual a tratamentului cu NAC 10 mg/kg în 1000 ml glucoză 5%, în 16 ore, până la remisia simptomelor, dacă pacientul are risc de a dezvolta insuficienţă hepatică fulminantă.

Am sistematizat măsurile terapeutice în intoxicaţia acută cu acetaminofen în tabelul 4.

Antidotul pentru această intoxicaţie este N-acetilcisteina (NAC), care acţionează prin mai multe mecanisme protective. Precoce în evoluţia intoxicaţiei, NAC previne formarea şi acumularea metabolitului toxic NAPQI. NAC măreşte depozitele de glicogen, se combină direct cu NAPQI ca un substituient de glutation şi măreşte conjugarea cu sulfat. NAC funcţionează şi ca un anti-inflamator şi antioxidant, având efecte inotrope şi vasodilatatoare, care îmbunătăţesc fluxul microcirculaţiei şi cedarea oxigenului la ţesuturi. Efectele protectoare ale NAC sunt mai mari când acesta este administrat în primele 8 ore de la ingestie. Oricum, indiferent de ora ingestiei, preparatul trebuie administrat, deoarece a scăzut mortalitatea la pacienţii care se prezintă tardiv, când este instalată insuficienţa hepatică fulminantă (în absenţa acetaminofenului în ser).

Tratamentul cu N-acetilcisteină trebuie început deci în primele 8 ore de la ingestia dozelor toxice de acetaminofen, dar tratamentul este totuşi indicat chiar şi la 24 ore de la ingestie. Pe baza datelor existente, regimul de tratament pe cale orală de 72 ore (iniţial 140 mg/kg, apoi după 4 ore 70 mg/kg la fiecare 4 ore, 17 administrări în total) este la fel de eficient ca cel de 20 ore pentru situaţiile când N-acetilcisteina se administrează intravenos (150 mg/kg în 200 ml glucoză 5% în 15 minute, apoi 50 mg/kg în 500 ml G 5% în 4 ore urmată de 100 mg/kg în 1000 ml G 5% în 16 ore). La pacienţii cu istoric de abuz de alcool şi administrare de doze terapeutice sau supradoze de paracetmol s-a evidenţiat un vârf al transaminazelor de peste 800 U/L, care a avut ca rezultat o mortalitate de 32%. La această categorie, tratamentul cu NAC nu a avut o eficienţă prea mare datorită prezentării tardive la spital sau a diagnosticării întârziate.

Alt preparat recomandat ca antidot în intoxicaţia cu paracetamol, cu eficienţă comparabilă cu NAC, este metionina, care se administrează oral 2,5 g (36 mg/kg) la fiecare 4 ore, timp de 12 ore.

Tabel 4. Tratamentul intoxicaţiei cu acetaminofen.

1. Măsuri imediate:	• evaluarea funcţiilor vitale; • determinarea circumstanţelor de producere a intoxicaţiei; • recoltarea de produse biologice pentru determinări toxicologice;
2. Epurare a toxicului până la absorbţie în primele 1-2 ore:	• cărbune activat 1 g/kg, p.o. sau de 10 ori doza de toxic ingerată; • decontaminarea digestivă (emeză sau lavaj gastric) – doar în cazul ingestiei concomitente de alte toxice; • purgative osmotice (sulfat de sodiu sau manitol 20% - 200 ml);
3. Epurare a toxicului după absorbţie:	• hemodializă; • hemoperfuzie; • plasmafereză; • toate scad T1/2 al acetaminofenului, fiind utile în formele grave.
4. Antidot:	♦ N-acetilcisteină 140 mg/kgc iniţial, 70 mg/kgc la 4 ore, 3-4 zile; ♦ sau Metionină 2,5 g p.o., apoi încă 3 doze de 2,5 g la 4 ore (10 g în 12 ore);
5. Tratament de susţinere:	♦ Reechilibrare hidroelectrolitică, acido-bazică, metabolică, calorică; ♦ Antiemetice: Metoclopramid 10-20 mg i.v. (până la 1 mg/kg sau 3 mg/kg/zi, în doze divizate); Ondansetron (Zofran) 0,15 mg/kg sau 8 mg i.v.

	la fiecare 8 ore (3 doze în total); ♦ Administrare de Vitamină K_1, plasmă proaspătă, pentru tulburările de coagulare; ♦ Terapia edemului cerebral în contextul encefalopatiei (manitol i.v., corticoizi, diuretice); ♦ Susţinerea funcţiilor vitale.

Tratamentul insuficienţei hepatice fulminante în intoxicaţia acută cu acetaminofen constă în:

1. tratament antidot – NAC (dacă nu a fost încă început) şi/sau se continuă tratamentul început cu 100 mg/kg în 1000 ml glucoză 5% timp de 16 ore până la revenire;
2. glucoză 10% i.v. pentru prevenirea hipoglicemiei, cu monitorizarea glicemiei;
3. antagonişti ai receptorilor H2 (ranitidină, nizatidină) i.v. pentru a reduce riscul de hemoragii gastrointestinale;
4. menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi administrare de fosfat de potasiu i.v. dacă e prezentă hipofosfatemia severă;
5. corectarea acidozei severe (pH < 7,2) şi monitorizarea echilibrului acidobazic;
6. plasmă proaspătă dacă survin sângerări active (vit.K este mai puţin eficientă);
7. nu se vor folosi sedative, fiind de preferat ventilaţia mecanică de la început;
8. manitol i.v. dacă apare encefalopatia; ar fi utilă monitorizarea presiunii intracraniene;
9. tratamentul infecţiilor (obişnuit sunt cu stafilococi sau cu germeni din tractul gastrointestinal);
10. dializă sau hemofiltrare în caz de insuficienţă renală;
11. transplant hepatic.

Transplantul hepatic este de luat în considerare la pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă care nu răspund la terapia de susţinere. Nu va fi de luat în considerare devreme (în prima săptămână), deoarece mulţi pacienţi reuşesc să se refacă, în ciuda citolizei importante din etapele iniţiale ale intoxicaţiei.

<u>Indicaţii:</u>

1. Hipoglicemia recurentă;
2. Acidoza lactică (pH < 7,3 la 2 zile după ingestia toxicului şi reechilibrare hidrică);
3. Timpul de protrombină ce continuă să crească peste 100 secunde şi la 4 zile după debutul intoxicaţiei;
4. Creatinina serică > 3,4 mg/dl;
5. Encefalopatia de grad înalt (3 sau 4)
6. Raport >30 al factorilor de coagulare VIII / V.

DE REŢINUT

1. Intoxicaţia cu acetaminofen poate avea ca rezultat necroza hepatică potenţial fatală.
2. La etilicii cronici, doze terapuetice de acetaminofen sunt responsabile de apariţia insuficienţei hepatice acute.
3. Decontaminarea digestivă (emeză sau lavaj gastric) se practică doar în cazul ingestiei concomitente de alte toxice.

4. NAC trebuie administrată în primele 8 ore de la ingestie, chiar înainte de a obţine rezultatul dozării acetaminofenului, dacă doza ingerată a fost > 150 mg/kg sau pacientul este simptomatic.
5. NAC poate fi administrată şi tardiv în evoluţia intoxicaţiei (la pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă a scăzut mortalitatea).

Bibliografie

1. Ellenhorn M.J., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J. - Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd Edition, Williams & Wilkins, p.305-405, 1799-1832, 1997.
2. Farrell S.E. - Toxicity, Acetaminophen, eMedicine Journal, Vol. 3, Nr. 1, January 22, 2002.
3. Georgescu M. – Bolile ficatului, Ed. Aius, 1996.
4. Gherasim L.- Medicină internă. Bolile digestive hepatice şi pancreatice, vol.3, Ed. Medicală, 1999.
5. Goodenberger D. – Medical Emergencies, in The Washington Manual of Medical Therapeutics, 30th Ed., Editors Shubhada N.A., Kellie Flood, Subramanian Paranjohti, Lippincott Williams&Wilkins, p.544-572, 2001.
6. Goodman&Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, 1996.
7. Gyamlani G. Geeta, Parikh C.R. – Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental, Critical Care, 6:155-159, 2002.
8. Lee W. M.-Medical progress : Drug-induced hepatotoxicity, N.E.J.Med., vol. 333, nr. 17, 1995
9. Linden C.H. – Acetaminophen, Emergency Medicine Plus: A Comprehensive Study Guide, 4th Edition, 1996.
10. Lionte Cătălina – Hipoglicemiile în practica medicală şi toxicologică, Editura Junimea Iaşi, Colecţia Esculap, 2004.
11. Lionte Cătălina, Teleman S., Mungiu O.C., Mihailovici Maria-Sulatana – Aspecte morfologice în intoxicaţia acută experimentală cu Panadol®(paracetamol), Romanian J.Path, vol.6,1&2, 209-216, 2003.
12. Lionte Cătălina, V. Şunel, J. Hurjui, Felicia Grădinariu, S. Teleman, O.C. Mungiu – Efectele unor derivaţi originali de sinteză ai metioninei în intoxicaţia acută experimentală cu paracetamol. Revista Infomedica, nr.10 (104), pg.24-30, 2002.
13. Lionte Cătălina, J. Hurjui, O.C. Mungiu, V. Şunel, Felicia Grădinariu - Studiul hipoglicemiei în intoxicaţia acută experimentală cu Panadol® (paracetamol) Revista medico-chirurgicală, vol.106, nr.3, Supliment editat cu ocazia Simpozionului "Zilele Spitalului Universitar C.F. Iaşi" 31 oct.-1 nov. 2002, pg. 368-372, 2002.
14. McClain C.J., Price S., Barve S., Devalarja R., Shedlofsky S. – Acetaminophen hepatotoxicity: an update, Curr Gastroenterol Rep, 1(1):42-9, 1999.
15. Meredith T.J., Vale J.A., Proudfoot A.T. – Poisoning caused by analgesics, in Oxford Textbook of Medicine, Eds. Weatherall D.J., Ledingham J.G.G., Warell D.A., 3rd edition, Oxford, 1996.
16. Mogoş Ghe., Sitcai N. - Toxicologie clinică. Fiziopatologie, diagnostic, tratament, vol.1, Ed. Medicală,1988.
17. Prescott F. L. – Paracetamol (Acetaminophen) – A Critical Bibliographic Review, Taylor & Francis Ltd., 1996.
18. Prescott F. L. – Paracetamol, alcohol and the liver, British Journal of Clinical Pharmacology, vol.49, 4:291, 2000.
19. Sherlock S., Dooley J. – Diseases of the Liver and Biliary System, 9th Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.

20. Tanaka E., Yamazaki K., Misawa S. – Update: the clinical importance of acetaminophen hepatotoxicity in non-alcoholic and alcoholic subjects, Journal of Clinical Pharmacy &Therapeutics, vol.25, 5:325, 2000.
21. Tintinalli J.E., Ruiz E., Krome R.L. – Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 4th edition, 1996.
22. Vale J.A., Proudfoot A.T. – Paracetamol (acetaminofen) poisoning, Lancet, 346:547-552, 1995.
23. Voicu V., Macovei R., Miclea L.- Ghid de toxicologie clinică, Ed. Medicală AMALTEA, 1999.
24. Voicu V.A. - Toxicologie clinică, Ed. Albatros, 1997.
25. Weinbren K. - Drug and toxin-induced disease, Oxford Textbook of Pathology, vol. 2 a., 1993.